

(12)

(21) 2 546 797

(51) Int. Cl.:

(22) 23.12.2004

(85) 18.05.2006

(86) PCT/EP04/014656

(87) WO05/063238

(30) 103 61 258.0 DE 24.12.2003

(71)

SCHWARZ PHARMA AG,
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789, MONHEIM, XX (DE).

(72)

DRESSEN, FRANK (DE).
SCHELLER, DIETER (DE).

(74)

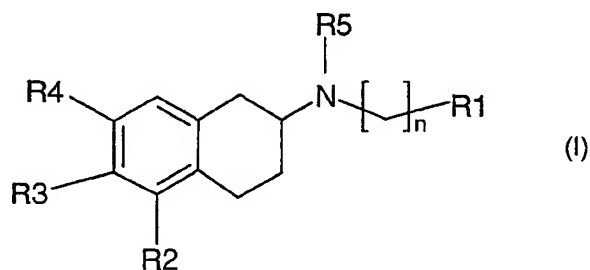
KIRBY EADES GALE BAKER

(54) UTILISATION DE 2-AMINOTETRALINES SUBSTITUEES POUR LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON

(54) USE OF SUBSTITUTED 2-AMINOTETRALINES FOR THE PREVENTATIVE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

(57)

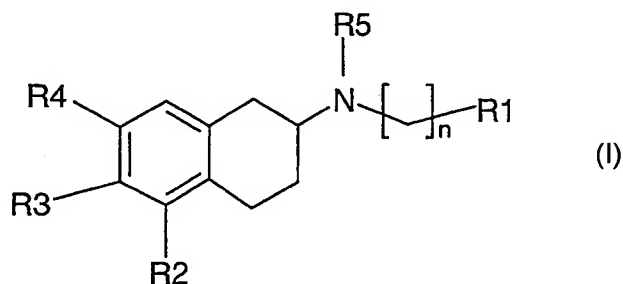
The invention relates to the use of substituted 2-aminotetralines of general formula (I) as a medicament for the preventative treatment of Parkinson's disease.



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2004/12/23
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/07/14
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/05/18
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2004/014656
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/063238
(30) Priorité/Priority: 2003/12/24 (DE103 61 258.0)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/381* (2006.01),
A61P 25/16 (2006.01)
(71) Demandeur/Applicant:
SCHWARZ PHARMA AG, DE
(72) Inventeurs/Inventors:
SCHELLER, DIETER, DE;
DRESSEN, FRANK, DE
(74) Agent: KIRBY EADES GALE BAKER

(54) Titre : UTILISATION DE 2-AMINOTETRALINES SUBSTITUEES POUR LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON
(54) Title: USE OF SUBSTITUTED 2-AMINOTETRALINES FOR THE PREVENTATIVE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE



(57) Abrégé/Abstract:

The invention relates to the use of substituted 2-aminotetralines of general formula (I) as a medicament for the preventative treatment of Parkinson's disease.

ABSTRACT

The invention relates to the use of substituted 2-aminotetralines of general formula (I) as a medicament for the preventative treatment of Parkinson's disease.

**Use of Substituted 2-Aminotetralines for the
Preventative Treatment of Parkinson's Disease**

Parkinson's disease occurs as a result of a chronic, progressive degeneration of neurones, the cause of which has not yet been completely clarified. It is clinically manifested in the form of the cardinal symptoms of resting tremors, rigidity, bradykinesia and postural instability.

Primarily used as medicaments for alleviating the motor symptoms are levodopa, dopamine agonists such as, for example, rotigotine, pramipexole, bromocriptine, ropinirole, cabergoline, pergolide, apomorphine and lisuride, anticholinergic agents, NMDA antagonists, β -blockers as well as the MAO-B inhibitor selegiline and the COMT inhibitor entacapone. Most of these active substances intervene in the dopaminergic and/or cholinergic signal cascade and symptomatically influence in this manner the motor disturbances that are typical of Parkinson's disease.

The therapy of Morbus Parkinson has, to date, been initiated with the onset of the cardinal symptoms. Morbus Parkinson is generally deemed to be clinically confirmed if at least two of the four cardinal symptoms (bradykinesia, resting tremors, rigidity and postural instability) can be determined and L-Dopa has an effect (Hughes, J Neurol Neurosurg Psychiatry 55, 1992, 181). Unfortunately, however, patients with Parkinson's disease only develop the motor disturbances once approximately 70 to 80% of the dopaminergic neurones in the substantia nigra (SN) have been irreversibly damaged (Becker *et al*, J Neurol 249, 2002, Suppl 3: III, 40; Hornykiewicz, Encyclopaedia of Life Science 2001, 1). The chances of a therapy with lasting effects are minimal at this time. It is thus desirable to commence therapy as early as possible.

Current clinical observations as well as anatomical and genetic research now show that it is possible to both diagnose patients with Parkinson's disease at an early stage and to identify high-risk patients.

The following, for example, can thereby be used as diagnostic markers:

- Biochemical markers, such as neuromelanin (Gerlach, Neurotox Res 5, 2003, 35; WO 02/31499), S-100 beta (Muramatsu, Glia 42, 2003, 307), alpha synuclein (WO 03/069332; WO 00/02053) or parkin protein (Sharma, Neurol Clin N Am 20, 2002, 759) and semaphorin (WO 03/007803).

- Genetic markers, such as the park genes 1-8 (Guttman, CMAJ 4, 2003, 168); CYP2D6-B (WO 03/012137), chromosome 2q 36-37 (Pankratz, Am J Hum Gen 72, 2003, e-pub), a-synuclein (Polymeropoulos, Science. 276, 1997, 2045) or mutations in CYP2D6-B and GSTM1 deletion (WO 03/012137).
- Imaging methods, such as ultrasound examination of the SN size, possibly in combination with other methods (Becker *et al*, J Neurol 249, 2002, Suppl 3: III, 40) or MRI (Hutchinson M, Raff U., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Dec; 67(6): 815-8).
- Imaging methods such as PET or SPECT (Prunier C, Bezard E *et al*, Neuroimage. 2003 July; 19(3): 810-6).
- Sensory disorders or behavioural abnormalities, such as sleep and olfactory disorders, in particular, sleep disorders of the type "REM behaviour disorder", (Henderson, J Neurol Neurosurg Psychiatry 74, 2003, 956) or cognitive abnormalities (Rammsayer, Int J Neurosci. 91, 1997, 45).
- Organic problems such as constipation (Krygowska-Wajs, Funct Neurol 15, 2000, 41).
- Depression (Camicioli R. Drugs Today (Barc). 2002 Oct; 38(10): 677-86).
- Short-term movement anomalies, such as chorea or orthostatic abnormalities.
- Combinations of the aforementioned markers (Stern, Annals of Neurol 56, 2004, 169).

This thus creates the opportunity to influence the process of the disease at a point when more neurones are still present than is the case at the time of onset of several cardinal motor symptoms of Morbus Parkinson, and to thus protect a quantitatively greater number of neurones. It can be expected that the administration of an effective neuroprotective agent at an early stage will significantly delay the disease process: The earlier a therapy can be initiated, the greater the chances of a long-lasting prevention of the onset of symptoms that lower the quality of life.

There is thus a need for medicaments that are not only able to influence dopaminergic transmission and alleviate the symptoms of Morbus Parkinson in advanced stages, but that are also able to reverse, prevent or at least significantly slow down the progressive destruction of dopaminergic neurones in the early, largely motor-asymptomatic stages of Parkinson's disease (Dawson, Nature Neuroscience Supplement 5, 2002, 1058).

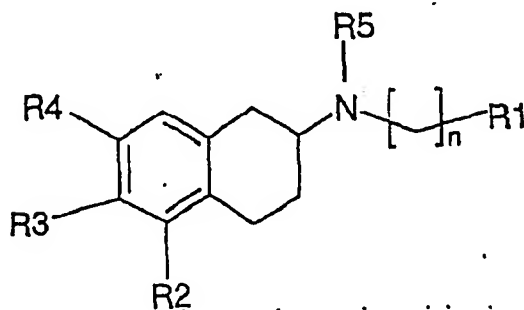
Substituted 2-aminotetralines are known from US 4,564,628, US 4,885,308, US 4,722,933 and WO 01/38321. These are substances having a dopaminergic effect, which are known for the symptomatic treatment of Parkinson's disease. In clinical studies, rotigotine [(--)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] in particular has proven itself to be an effective transdermally available anti-Parkinson drug. WO 02/

089777 describes, for example, the transdermal administration of rotigotine to patients with Parkinson's disease and the associated improvement in the UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) score. The UPDRS score is an important instrument for diagnosing and monitoring the progression and/or therapy of patients with Parkinson's disease (Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn, S, CD Marsden, DB Calne, M Goldstein (eds) Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol. II. Macmillan Healthcare Information, Florham Park (NJ), pages 153-163, 293-304). However, the UPDRS score only records the effect of an active substance on the symptoms of Parkinson's disease. It does not allow any statements to be made with regard to whether or not an active substance has an influence on the destruction of dopaminergic cells, which is the underlying cause of the symptoms.

Metman *et al* (Clin Neuropharmacol 24, 2001, 163) also describe the effect of rotigotine on motor disturbances associated with Parkinson's disease. The treated patients already had pronounced dyskinesias, which were improved by administering rotigotine.

Thus, substituted 2-aminotetralines, in particular rotigotine, are known from the prior art as a dopamine agonist for the symptomatic treatment of Parkinson's disease. However, Parkinson medicaments that only have an effect on the symptoms do not promise any advantage with regard to the preventive treatment of Parkinson's disease since they do not have any influence on the destruction of dopaminergic cells or on the progression and/or onset of the disease.

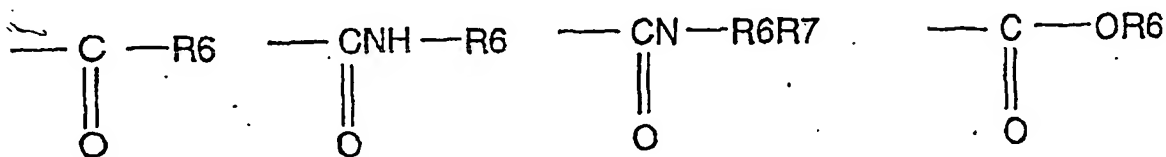
Experimental tests have now surprisingly shown that the substituted 2-aminotetralines of the general formula I



wherein

n is 1 to 5;

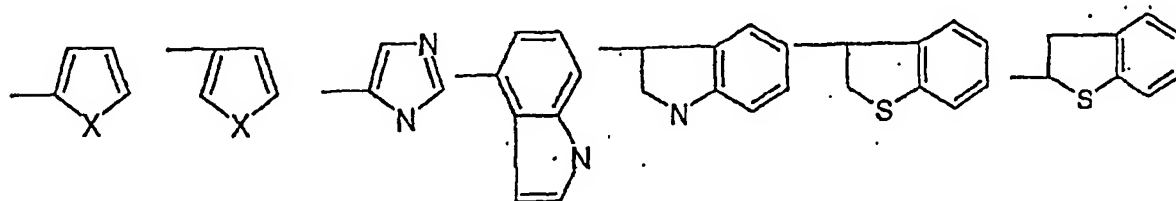
R2 is OA; R3 and R4 are each independently selected from H and OA; with A being selected from H, alkyl, alkoxymethyl or a group



wherein R6 and R7 are each independently alkyl, in particular C1-20 alkyl and particularly preferred C1-6 alkyl, or aryl, in particular optionally substituted phenyl;

R5 is a C1-3 alkyl;

R1 is a group selected from hydrogen, 3-pyridyl, 4-pyridyl, optionally substituted phenyl,



wherein X is selected from S, O or NH;

wherein the compound of formula I can be present as a racemate or as a pure (R)- or (S)-enantiomer,

as well as physiologically acceptable salts of these compounds,

which had hitherto only been used for the symptomatic therapy of Parkinson's disease, have neuroprotective properties and they can thus be used as a medicament and/or prophylactic agent for the prevention of dopaminergic cell loss in particular in very early stages of Parkinson's disease or in high-risk patients.

Figures

Fig. 1 shows representative examples of the neuroprotective effect of rotigotine measured on the basis of the density of the dopamine transporters as an indication of the density of the remaining nerve endings in the striatum.

Groups 1 to 7 were treated as follows: Group 1: untreated control group; Group 2: control group treated with a vehicle solution for rotigotine and MPTP; Group 3: MPTP treatment; Group 4: MPTP treatment plus rotigotine 0.3 mg/kg; Group 5: MPTP treatment plus

rotigotine 1.0 mg/kg; Group 6: MPTP treatment plus rotigotine 3.0 mg/kg; Group 7: treatment solely with rotigotine (3.0 mg/kg).

Fig. 2 shows dopamine transporter (DAT) binding in the dorsal and ventral part of the striatum in different groups by quantifying the DAT density according to an experiment as shown in Fig. 1. Bar graphs 1 to 7 correspond to groups 1 to 7 as shown in Fig. 1. The groups marked with * displayed a significant decline in DAT binding as compared to the control group 2. The groups marked with # displayed a significant gain in DAT binding as compared to the MPTP-treated Group 3.

Description of the Invention

Apoptotic processes are supposed to play an important role in the destruction of dopaminergic neurones in the pathogenesis of Parkinson's disease (Barzilai, Cell Mol Neurobiol 21, 2001, 215). Neuroprotective substances that can stop or even reverse dopaminergic cell destruction are thus desired. The MPTP model is thereby deemed to be predictive of the required neuroprotective characteristics (Dawson, Nature Neuroscience Supplement 5, 2002, 1058).

Rotigotine surprisingly shows the desired pharmacological profile in both an acute and a sub-acute MPTP model. The test results suggest that apoptotic processes are prevented by rotigotine.

The 2-aminotetralines according to the invention, in particular rotigotine, thereby display a neuroprotective effect in a mouse model of Parkinson's disease: Following the acute administration of MPTP, which causes Parkinson's syndrome in both humans and monkeys, the number of the degenerating neurones in the acute phase was measured on the one hand (Table 1) and the functional integrity of the striatum in the sub-acute phase was ascertained on the other by determining the density of the dopamine transporter in the terminal nerve endings (Figs. 1 and 2). It could be demonstrated in both cases that rotigotine had a neuroprotective effect: On the one hand, the number of degenerating neurones in the mesencephalon was reduced following the administration of rotigotine and on the other hand, the dopaminergic innervation of the striatum was almost completely maintained or restored.

Table 1: Number of degenerating neurones in the mouse, shown by FluoroJade staining

| Group | No. of degenerating neurones | Standard deviation |
|---|------------------------------|--------------------|
| 1: Vehicle-treated control group | 2.0 | 2.4 |
| 2: MPTP intoxication | 73.5 | 34.0 |
| 3: MPTP intoxication + rotigotine 0.3 mg/kg | 66.7 | 30.5 |
| 4: MPTP intoxication + rotigotine 1.0 mg/kg | 76.8 | 41.6 |
| 5: MPTP intoxication + rotigotine 3.0 mg/kg | 34.9 | 31.9 |
| 5: MPTP -vehicle + rotigotine 3.0 mg/kg | 3.8 | 4.3 |

In a pilot study, the neuroprotective effect of rotigotine on monkeys was also examined.

In the model used, which reflects the progressive course of Morbus Parkinson in primates, monkeys (macaques) were injected with subliminal toxic doses of MPTP for several days. Parkinson's symptoms developed in the model over a period of approximately 2 weeks. As soon as a certain level of damage had been reached, rotigotine was injected daily in a formulation that produced a continuous plasma level over 24 hours. The MPTP injections were stopped as soon as the motor activity had been reduced to a certain extent (approximately 5 days later). The behaviour of the animals was assessed on a daily basis. Six weeks after the start of MPTP administration, the rotigotine injections were stopped and the animals were observed for a further two weeks without treatment. It was observed that the motor activity of the animals clearly improved during treatment and also in the following clearance phase.

A group of animals was killed at the end of both the rotigotine administration and the clearance phase, and the condition of the basal ganglia was histologically and biochemically examined. The density of the nerve endings in the striatum had significantly increased as compared to the untreated animals. The content of pre-pro-enkephalin, which is an indicator of the intact network in the "indirect pathway" of the basal ganglia, showed a tendency towards normalisation following treatment and the clearance phase.

The results show that the neuroprotective potential of rotigotine can also be proven in a primate model of Morbus Parkinson. A neuroprotective effect can therefore also be expected in humans.

Thus, with rotigotine and structurally related substituted 2-aminotetralines of the general formula I, active substances were provided for therapy, which are ideally suitable for

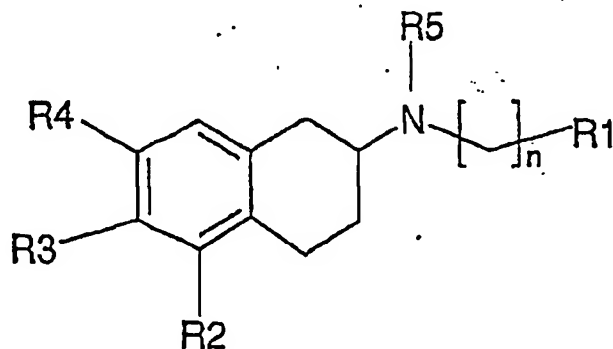
producing medicaments and/or prophylactic agents for the prevention of dopaminergic neurone loss.

A subject matter of the present application is therefore the use of substituted 2-aminotetralines of the general formula I, which is given below, as well as, in particular, rotigotine for the production of a medicament for the treatment or prevention of dopaminergic neurone loss in patients suffering from a neurodegenerative disease that is associated with increased dopaminergic cell destruction or in patients having an increased risk of augmented dopaminergic cell destruction.

Increased dopaminergic neurone loss regularly occurs in patients with Parkinson's disease, however, it is also frequently observed in other neurodegenerative diseases, for example, in alpha-synucleopathies or in Huntington's disease as well as in REM sleep disturbances and olfactory disorders.

As compared to the hitherto use of the aminotetralines of formula I, in particular rotigotine, which was limited solely to the symptomatic treatment of Parkinson's patients with motor disturbances, the prophylactic treatment of individuals displaying less than two of the cardinal symptoms of Parkinson's disease and who thus require neuroprotective, prophylactic therapy rather than symptomatic therapy, has been developed as a new area of use. As already described above, such individuals profit in particular from the neuroprotective effect of rotigotine since owing to the administration of rotigotine, dopaminergic cell loss is stopped or slowed down at a time when a higher number of dopaminergic neurones are still present than is the case in patients already displaying motor symptoms.

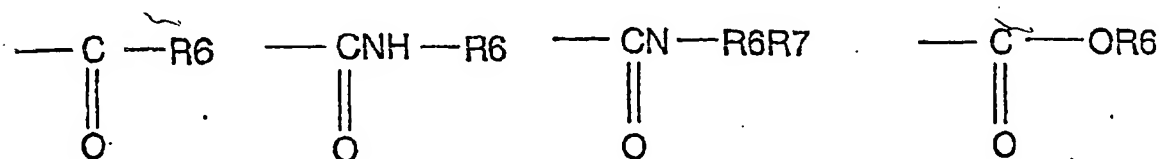
A subject matter of the invention is therefore the use of substituted 2-aminotetralines of the general formula I



wherein

n is 1 to 5;

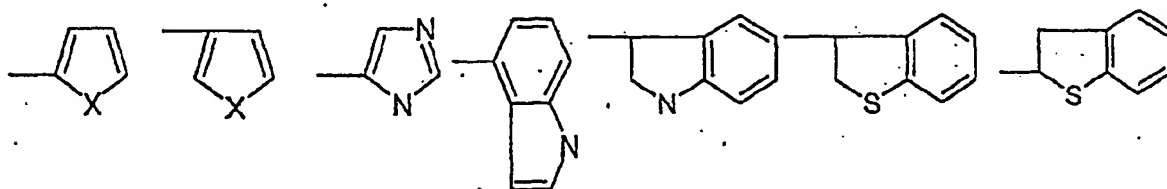
R2 is OA; R3 and R4 are each independently selected from H and OA; with A being selected from H, alkyl, alkoxymethyl or a group



wherein R6 and R7 are each independently alkyl, in particular C1-20 alkyl and particularly preferred C1-6 alkyl, or aryl, in particular optionally substituted phenyl;

R5 is a C1-3 alkyl;

R1 is a group selected from hydrogen, 3-pyridyl, 4-pyridyl, optionally substituted phenyl,

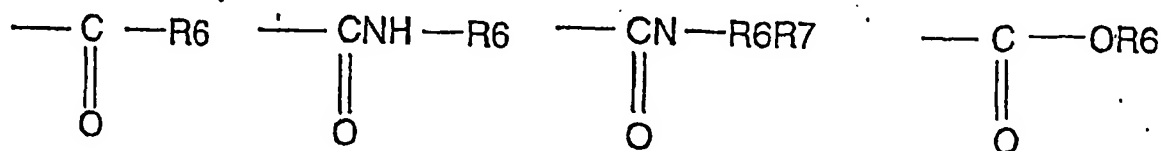


wherein X is selected from S, O or NH;

wherein the compound of formula I can be present as a racemate or as a pure (R)- or (S)-enantiomer,

as well as physiologically acceptable salts of these compounds, for the preventative treatment of Parkinson's disease, in particular for the prevention of dopaminergic cell loss in individuals in whom, before commencement of the preventive treatment, at least three of the four cardinal symptoms of the group bradykinesia, rigidity, resting tremors and postural instability are not yet present or are only rudimentary or partially present.

Compounds that are particularly suitable for the production of a neuroprotective agent or a prophylactic agent for Parkinson's disease are those in which R2 is an OA group and R3 and R4 are independently H or an OA group, it being particularly preferred for A to be a hydrogen atom or a group



in which R6 is a C1-20 alkyl, in particular C1-12 alkyl or C1-6 alkyl, phenyl or methoxyphenyl.

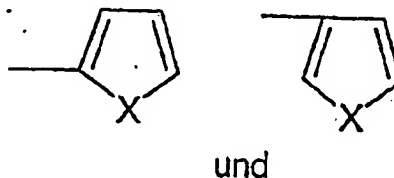
In another preferred embodiment of the invention R4 is H.

In another preferred embodiment of the invention R3 is H.

In another preferred embodiment of the invention R3 and R4 are both H.

In another preferred embodiment of the invention $n = 1, 2$ or 3 , in particular $n = 2$ or 3 .

R1 is preferably selected from the group H



wherein X is selected from S, O and NH and wherein it is especially preferred for X to be a sulphur atom.

It is especially preferred for R1 to be 2-thienyl.

In a further preferred embodiment of the invention, R5 is a C3-alkyl, in particular n-propyl.

In a further preferred embodiment of the invention, R1 is a 2-thienyl, R3 and R4 are both H, R5 is a C3 alkyl and $n = 2$.

In a particularly preferred embodiment of the invention, the racemate of (+/-) 5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol, and especially preferred the pure S-enantiomer of this compound (rotigotine), is used for the production of the prophylactic agent for Parkinson's disease.

The terms "C1-20 alkyl", "C1-12 alkyl" and "C1-3 alkyl" are each to be understood as branched or non-branched alkyl groups with the corresponding number of C-atoms. For example, a "C1-20 alkyl" includes all alkyls with 1 to 20 C-atoms. The alkyls can be optionally substituted, e.g. with halogen. The alkyls are preferably present in non-substituted form.

The term "alkoxymethyl" is to be understood as the group $-\text{CH}_2\text{-O-alkyl}$. A preferred alkyl is a C1-12 alkyl, a C1-6 alkyl or a C1-3 alkyl.

The individuals to be prophylactically treated with the substituted 2-aminotetralines can be apparently healthy individuals, whose genetic or epidemic predisposition may not indicate an increased risk of developing Parkinson's disease.

In particular high-risk individuals or patients in whom early clinical, clinical/chemical or clinical/physical symptoms can be detected, but who, however, do not yet display two or more of the cardinal symptoms of Parkinson's disease, come into consideration for treatment with substituted 2-aminotetralines, in particular, rotigotine.

Finally, 2-aminotetralines, in particular rotigotine, can also be used as a neuroprotective agent if the diagnosis is not clear, but development of the symptoms towards Parkinson-like neurodegeneration can be expected.

Prevention of neuronal cell loss is required in particular by

- (a) individuals with an increased risk of Parkinson's disease or
- (b) individuals with early symptoms of Parkinson's disease.

The terms "Morbus Parkinson" and "Parkinson's disease" are used as synonyms in this patent application and include idiopathic and genetic Parkinson's disease. The so-called Parkinson-Plus syndrome as well as secondary Parkinsonism are to be differentiated therefrom.

The term "cardinal symptoms" of Parkinson's disease is to be understood in this patent application as one or more of the symptoms of bradykinesia, rigidity, resting tremors and postural instability.

"Individuals with an increased risk of Parkinson's disease" are to be understood in this patent application in particular as individuals who do not yet display any detectable symptoms of Parkinson's disease, but who have certain risk factors.

Such risk factors can be genetic mutations (Nussbaum NEJM 348, 2003, 25). For example, the parkin gene on chromosome 6q25.2-27 (PARK2) is associated with juvenile Parkinsonism and occurs more frequently in families with autosomal recessive Parkinson inheritance (Matsumine, Am. J. Hum. Genet., 60, 1997, 588; Kitada, Nature 392, 1998, 605; Abbas, Hum. Mol. Genet. 8, 1999, 567; Tassin, Am. J. Hum. Genet., 63, 1998, 88 und Lucking, N. Engl. J. Med. 342, 2000, 1560-7). Other gene loci, for example, PARK6 and PARK7, were also found with increased frequency in families with juvenile, recessively-inherited Parkinson's disease (Valente, Am. J. Hum. Genet. 68, 2001, 895;

van Dujin, *Am. J. Hum. Genet.* 69, 2001, 629). Mutations in the alpha-synuclein gene (PARK1) were detected in families with juvenile, autosomal dominantly-inherited Parkinson's disease (Polymeropoulos, *Science* 276, 1997, 2045). In addition to genetic predisposition, environmental influences, such as high exposure to, for example, insecticides (Vanacore, *Neurol Sci.*, Sep; 23 Suppl 2, 2002, page 119) can also represent risk factors.

In this patent application, "individuals with early symptoms of Parkinson's disease" are to be understood in particular as individuals in whom at least three of the four cardinal symptoms (rigidity, resting tremors, bradykinesia and postural instability) are not yet present, or are only rudimentarily or partially present, but who manifest diagnostically useable early clinical, clinical/biochemical and/or clinical/physical symptoms.

Clinical/biochemical markers can be modifications in the alpha synuclein or neuromelanin pattern. Such modifications can be due, for instance, to the expression of genetic variants, for example of alpha synuclein, the development of aggregates or filaments, for example of alpha synuclein, or the increased release from cellular stores, for example, from the cytoplasm of cells that are being destroyed, as is the case with neuromelanin.

Early clinical/physical symptoms can be structural or functional changes to the brain, which can be physically detected, for example, by means of PET and SPECT studies, by means of transcranial sonography (Becker, *J Neurol* 249, Suppl 3, 2002, III/40; Prunier C, *et al.*, *Neuroimage*. 2003 Jul; 19(3): 810-6) or by detecting biochemical markers such as neuromelanin (WO 02/31499).

Early clinical symptoms can be olfactory disorders, depression, impairments of visual and cognitive functions or sleep disorders, whereby a combination of different tests can also be used for early diagnosis (Becker, *J Neurol* 249, Suppl 3, 2002, III/40; Stern, *Annals of Neurol* 56, 2004, 169).

As already discussed above, approximately 70 to 80% of the dopaminergic neurones of the substantia nigra have already been destroyed by the time at least two of the four cardinal symptoms have manifested themselves for the first time. In order to effectively use the surprising neuroprotective potential of the aminotetralines of formula I, in particular of rotigotine, the prophylactic treatment of the patients is therefore preferably initiated at a stage when the patients have a lower loss of dopaminergic cells of the substantia nigra (SN). Individuals displaying just one or none of the cardinal symptoms of Parkinson's disease in a clearly pronounced form are therefore preferably treated.

Individuals displaying a dopaminergic cell loss in the SN of less than 70%, 60%, 50% and particular preferred of less than 40%, 30%, 20% or 10% are preferably treated.

Two scores can be used as aids for diagnosing and controlling the therapy of patients already displaying noticeable motor disturbances, i.e. the UPDRS score and the Hoehn and Yahr score.

In a preferred aspect of the invention, the group of patients prophylactically treated with the aminotetralines of formula I, in particular with rotigotine, furthermore has a modified Hoehn and Yahr score of 0 to 2, particularly preferred of 0 to 1 and especially preferred of 0.

Table 2: Modified stage determination according to Hoehn, The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. Neurologic Clinics 10, 1992, 331

Stage 0 = No sign of disease.

Stage 1 = Unilateral disease.

Stage 1.5 = Unilateral plus axial involvement.

Stage 2 = Bilateral disease without impairment of balance.

Stage 2.5 = Mild bilateral disease with recovery on pull test.

Stage 3 = Mild to moderate bilateral disease: slight postural instability; physically independent.

Stage 4 = Severe disability; still able to walk or stand unaided.

Stage 5 = Wheelchair-bound or bedridden unless aided

Patients with a UPDRS score, part III (see embodiment 5), of at least 10 are normally classified as patients who can be considered for dopaminergic therapy. However, the group of patients suitable for benefiting from the neuroprotective effect of substituted 2-aminotetralines of formula I, in particular rotigotine, preferably has a very low or undetectable motor UPDRS score (part III). Within the meaning of the present invention, the preventive treatment with substituted 2-aminotetralines of formula I, in particular with rotigotine, should therefore preferably be carried out on patients having a UPDRS motor score of less than 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 or 1. It is particularly preferred for the patients to still not display any motor disturbances at all.

The terms "prevention", "prophylaxis" and "preventive treatment" are used as synonyms in this patent application. They include, in particular, the administration of a medicament to individuals in whom at least three of the four cardinal symptoms of Parkinson's disease

(rigidity, resting tremors, bradykinesia, postural instability), are not yet present, or are only rudimentarily or partially present, in order to prevent or delay the appearance or significant development of the motor symptoms of Parkinson's disease and/or further dopaminergic neurone loss, particularly in the substantia nigra. The individuals to be prophylactically treated preferably do not yet display any of the cardinal symptoms in a distinctly pronounced form.

Compounds of formula I are optically active and can be present as racemates or as pure (R)- or (S)-enantiomers. In this patent application, the term "pure enantiomer" is understood to mean that a substance is preferably present to at least 90 mol% in the form of one enantiomer, e.g. in the (S) form, whilst the proportion of the respective other enantiomer, e.g. the (R) form, is correspondingly low. If, for example, rotigotine [(*-*)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] is used to produce the medicament according to the invention, the (R)-(+)-enantiomer is preferably present in a proportion of < 10 mol%, particularly preferred in a proportion of < 2 mol% and especially preferred in a mole proportion of < 1 %, based on the total amount of rotigotine in the prophylactic agent for Parkinson's disease.

Compounds of formula I can be present in the medicament as free bases or in the form of the physiologically acceptable salts, e.g. in the form of rotigotine hydrochloride.

"Physiologically acceptable salts" include non-toxic addition salts of a compound of formula (I) in the form of the free base, with organic or inorganic acids. Examples of inorganic acids include HCl.

There are many methods of application available for administering substituted 2-aminotetralines of formula I, in particular rotigotine, which the person skilled in the art can select and adapt depending on the need, condition and age of the patient, the required dosage and the desired application interval.

A preferred mode of administering substituted 2-aminotetralines of formula I, in particular rotigotine, is transdermal administration. The form of administration may, in principle, be selected from, for example, an ointment, a paste, a spray, a film, a plaster or an iontophoretic device.

Substituted 2-aminotetralines of formula I, in particular rotigotine, are preferably applied to the skin of the patient in plaster form, with the active substance preferably being present in a matrix of adhesive polymer, for instance a self-adhesive polysiloxane. Examples of suitable transdermal formulations can be found in WO 99/49852, WO

02/89777 and WO 02/89778. Such a form of administration enables a substantially constant plasma level to be established and therefore a constant dopaminergic stimulation over the entire application interval (WO 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163).

If, on the other hand, a medicament in the form of a subcutaneous or intramuscular depot form is desired, substituted 2-aminotetralines of formula I, in particular rotigotine, may be suspended, for example as salt crystals, for instance as crystalline rotigotine hydrochloride, in a hydrophobic anhydrous medium and injected, such as described in WO 02/15903, or else administered in the form of microcapsules, microparticles or implants based on biodegradable polymers, such as described, for example, in WO 02/38646.

Other conceivable forms of administering substituted 2-aminotetralines of formula I, in particular rotigotine, are transmucosal formulations, for example sublingual sprays, rectal formulations or aerosols for pulmonary administration.

Suitable dosages of substituted 2-aminotetralines of formula I, in particular rotigotine, are between 0.05 and approximately 50 mg/day, with daily doses of preferably between 0.1 and 40 mg and in particular of between 0.2 and 20 mg/day being administered. Dosage can thereby take place in a gradually increasing manner, i.e. the treatment may optionally start with low doses which are then increased until the maintenance dose is reached.

It is clear to the person skilled in the art that the dosage interval may vary depending on the applied quantity, the mode of application and the daily requirement of the patient. Thus, a transdermal form of application may be designed, for example, for administration once a day, once every three days or once every seven days, whilst a subcutaneous or intramuscular depot can make it possible to administer injections, for example, in one-weekly, two-weekly or four-weekly cycles.

Other active substances which prevent the progression of dopaminergic cell loss can also be present in the neuroprotective medicament in addition to the substituted 2-aminotetralines of formula I, in particular in addition to rotigotine.

Examples hereof are substances with an anti-apoptotic effect (minocycline, FK-506, cyclosporine A, zVAD) as well as neurotrophins such as, for example, Glial-cell-derived neurotrophic factor (GDNF).

In a combination preparation, a sequential administration can be achieved, for example, in that an administration form, for example an oral tablet, has two different layers with differing release profiles for the different pharmaceutically active ingredients. It is clear to the person skilled in the art that various forms of administration and application patterns are conceivable within the context of the present invention, which all form subject matter of the invention.

A further subject matter of the application is a kit for the early diagnosis and treatment of Morbus Parkinson. Such a kit contains (a) a diagnostic agent that enables the diagnosis of Parkinson's disease and/or the predisposition to develop Parkinson's disease at an early or asymptomatic stage as well as (b) a pharmaceutical formulation containing substituted 2-aminotetralines of general formula I, in particular rotigotine.

Such a kit may comprise, for example:

- (a) an agent or a diagnosis kit for detecting neuromelanin,
- (b) a pharmaceutical formulation containing substituted 2-aminotetralines of general formula I, in particular rotigotine.

In another embodiment of the invention, the kit may contain:

- (a) an agent or a diagnosis kit for detecting semaphorin 3,
- (b) a pharmaceutical formulation containing substituted 2-aminotetralines of general formula I, in particular rotigotine.

In another embodiment of the invention, the kit may contain:

- (c) an agent or a diagnosis kit for detecting alpha-synuclein and/or its aggregates,
- (d) a pharmaceutical formulation containing substituted 2-aminotetralines of general formula I, in particular rotigotine.

In a further embodiment of the invention, the kit may contain:

- (a) an agent or a diagnosis kit for genetically detecting a mutation associated with the appearance of Parkinson's disease and/or an allele associated with the more frequent appearance of Parkinson's disease, in particular, from the group of PARK genes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 as well as the gene loci CYP2D6-B and GSTM1,
- (b) a pharmaceutical formulation containing substituted 2-aminotetralines of general formula I, in particular rotigotine.

Embodiments:**Embodiment 1: Rotigotine Plaster**

1.8 g of rotigotine (free base) were dissolved in 2.4 g of ethanol and added to 0.4 g of Kollidon 90F (dissolved in 1 g of ethanol). This mixture was added to a 74% solution of silicone polymers (8.9 g of BioPSA 7-4201 + 8.9 g of BIO-PSA 7-4301 [Dow Corning]) in heptane. Following the addition of 2.65 g of petrol ether, the mixture was stirred for 1 hour at 700 rpm in order to obtain a homogeneous dispersion. Following lamination on polyester, it was dried at 50°C. The final weight of the plaster was 50 g/cm².

Embodiment 2: Rotigotine Depot Suspensions

(a) 1411.2 g of Miglyol 812 were weighed into a Duran flask. 14.4 g of Imwitor 312 were added to the Miglyol and then heated for 30 minutes to 80°C whilst being stirred. The clear solution was cooled to room temperature and filtered.

(b) 1188 g of the solution produced in (a) were transferred into a glass laboratory reactor, 12 g of N-0923 were added and homogenised for 10 minutes under nitrogen with an Ultraturrax at 10,000 rpm. The suspension was decanted into brown glass bottles whilst the Ultraturrax was running (2,000 rpm).

Embodiment 3: Sub-Acute MPTP Model

For the purpose of intoxication, 80 mg/kg of the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (MPTP) were administered to mice (in doses of 20 mg/kg at two-hour intervals, groups 3 to 6 in Figs. 1 and 2), which led to the degeneration of approximately 50 to 60% of the neurones of the substantia nigra (maximum degeneration in group 3 in Figs. 1 and 2). Rotigotine was administered daily for 7 days in doses of 0.3, 1 or 3 mg/kg respectively as the so-called "slow-release formulation" (see embodiment 2) (groups 4 to 6 in Figs. 1 and 2). A group of MPTP-treated animals (group 3) was given a rotigotine vehicle solution (see embodiment 2 without rotigotine HCl) and served as a reference. Groups 1, 2 and 7 served as controls, whereby group 1 did not receive any treatment at all, group 2 was treated with the vehicle solutions for MPTP and rotigotine and group 7 received exclusively rotigotine. The animals were killed on day 8 and their brains were removed and frozen. The frozen sections were incubated with 100 pm [¹²⁵I] PE2I ([¹²⁵I]-(E)-N(3-iodoprop-2-enyl)-2 β -carboxymethyl-3 β -(4'-methylphenyl)-nortropane) in phosphate buffer, pH 7.4, in order to mark the amount of dopamine transporters still present in the striatum, which indicates the number of functioning nerve endings. Rotigotine

improved the survival of the neurones and their nerve endings depending on the dosage. This is a clear indication of the neuroprotective properties of the substance (Figs. 1 and 2).

Embodiment 4: Acute MPTP Model (Including Apoptosis)

For the purpose of intoxication, 80 mg/kg of the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (MPTP) were administered to mice (in doses of 20 mg/kg at two-hour intervals), which led to the degeneration of approximately 50 to 60% of the neurones of the substantia nigra. Approximately 16 hours beforehand, rotigotine was administered in doses of 0.3, 1 or 3 mg/kg respectively, as the so-called "slow-release formulation". Diffusion and absorption latencies led to rotigotine then being optimally available when MPTP was administered. The animals were killed after 24 hours and their brains fixed. The brain sections were stained with FluoroJade to identify degenerating cells. The immunohistochemical marking of tyrosine-hydroxylase helped to identify dopaminergic neurones. The staining of tyrosine hydroxylase did not display any differences between the treated and untreated animals; staining with FluoroJade showed a large number of degenerating neurones; the neurones had, however, not yet been completely removed; this suggests that the cell destruction occurs apoptotically. The number of degenerating neurones was approximately 50% less following application of rotigotine, which further demonstrates the neuroprotective property of the substance (Table 1).

Embodiment 5: Determination of the Motor UPDRS Score

The motor UPDRS score (part III of the UPDRS score) is determined by examining the patient using criteria 18 to 31 as given below in Table 2, with the point scores resulting for each of the criterion being respectively added together.

Table 2:

III. MOTOR EXAMINATION

18. Speech:

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Slight loss of expression, diction and/or volume.
- ☐ 2 - Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.
- ☐ 3 - Marked impairment, difficult to understand.
- ☐ 4 - Unintelligible.

19. Facial Expression:

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Minimal hypomimia, could be a normal "poker face".
- ☐ 2 - Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.
- ☐ 3 - Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- ☐ 4 - Masked or fixed face with severe or complete loss of expression; lips parted by 7 mm.

20. Tremor at rest: (F = face, RH = right hand, LH = left hand, RF = right foot, LF = left foot)

F RH LH RF LF

- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 0 - Absent.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 1 - Slight and infrequently present.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 2 - Mild in amplitude and persistent; or moderate in amplitude but only intermittently present.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 3 - Moderate in amplitude and present most of the time.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 4 - Marked in amplitude and present most of the time.

21. Action or Postural Tremor of the Hands: (R = right, L = left)

R L

- ☐ ☐ 0 - Absent.
- ☐ ☐ 1 - Slight; present with action.
- ☐ ☐ 2 - Moderate in amplitude, present with action.
- ☐ ☐ 3 - Moderate in amplitude, present with posture holding as well as action.
- ☐ ☐ 4 - Marked in amplitude; interferes with eating.

22. Rigidity: (Judged on passive movement of major joints on a patient in the sitting position. Cogwheeling can be ignored). (N = neck, RUE = right upper extremity, LUE = left upper extremity, RLE = right lower extremity, LLE = left lower extremity).

N RUE LUE RLE LLE

- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 0 - Absent.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 1 - Slight or detectable only when activated by mirror-image or other movements.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 2 - Mild to moderate.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 3 - Marked, but full range of motion still achievable.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 4 - Severe, difficulty in carrying out all movements.

23. Finger Taps: (Patient taps thumb against index finger in rapid succession with maximum possible amplitude and separately with each hand). (R = right, L = left).

R L

- ☐ ☐ 0 - Normal.
- ☐ ☐ 1 - Slight slowing and/or reduction in amplitude.
- ☐ ☐ 2 - Moderately restricted. Distinct and premature fatiguing. Movement may occasionally be interrupted.
- ☐ ☐ 3 - Severely restricted. Delayed start of the movements or interruption of continuous movements.
- ☐ ☐ 4 - Can barely perform the task.

24. Hand Movements: (Patient opens and closes the hands in rapid succession with greatest possible amplitude and separately with each hand). (R = right, L = left).

R L

- ☐ ☐ 0 - Normal.
- ☐ ☐ 1 - Slight slowing and/or reduction in amplitude.
- ☐ ☐ 2 - Moderately restricted. Distinct and premature fatiguing. Movement may occasionally be interrupted.
- ☐ ☐ 3 - Severely restricted. Delayed start of the movements or interruption of continuous movements.
- ☐ ☐ 4 - Can barely perform the task.

25. Rapid Alternating Movements of the Hands: (pronation/supination movements of the hands, vertically or horizontally, with largest possible amplitude, both hands simultaneously).

R L

- ☐ ☐ 0 - Normal.
- ☐ ☐ 1 - Slight slowing and/or reduction in amplitude.
- ☐ ☐ 2 - Moderately restricted. Distinct and premature fatiguing. Movement may occasionally be interrupted.
- ☐ ☐ 3 - Severely restricted. Delayed start of the movements or interruption of continuous movements.
- ☐ ☐ 4 - Can barely perform the task.

26. Leg Agility: (Patient taps heel on the ground in rapid succession thereby lifting the entire leg. Amplitude should be at least 7.5 cm).

R L

- ☐ ☐ 0 - Normal.
- ☐ ☐ 1 - Slight slowing and/or reduction in amplitude.
- ☐ ☐ 2 - Moderately restricted. Distinct and premature fatiguing. Movement may occasionally be interrupted.
- ☐ ☐ 3 - Severely restricted. Delayed start of the movements or interruption of continuous movements.
- ☐ ☐ 4 - Can barely perform the task.

27. Rising from Chair: (Patient attempts to rise from a straight-back wooden or metal chair with arms folded across chest).

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Slow; may need more than one attempt.
- ☐ 2 - Pushes self up using arms of seat.
- ☐ 3 - Tends to fall back and may possibly have to make several attempts, but can rise without assistance.
- ☐ 4 - Unable to rise without assistance.

28. Posture:

- ☐ 0 - Normal erect.
- ☐ 1 - Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for an older person.
- ☐ 2 - Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be leaning slightly to one side.
- ☐ 3 - Severely stooped posture with kyphosis; can be leaning moderately to one side.
- ☐ 4 - Marked flexion with extremely abnormal posture.

29. Gait:

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Walks slowly, may shuffle a few short steps, but no festination or propulsion.
- ☐ 2 - Walks with difficulty, but requires little or no assistance; possibly slight festination, short steps or propulsion.
- ☐ 3 - Severe disturbance of gait, requires assistance.
- ☐ 4 - Cannot walk at all, even with assistance.

30. Postural Stability: (Response to sudden rearwards displacement caused by pulling on the patient's shoulders whilst patient is erect and has their eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Retropulsion, but recovers unaided.
- ☐ 2 - No postural response; would fall if not caught by examiner.
- ☐ 3 - Very unstable, tends to lose balance spontaneously.
- ☐ 4 - Unable to stand without assistance.

31. Body Bradykinesia and Hypokinesia: (Combination of slowness, hesitancy, decreased arm-swing, small movement amplitude and poverty of movement in general.)

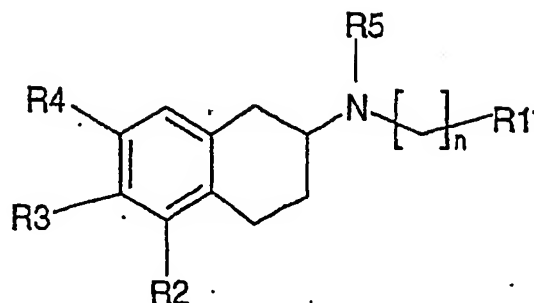
- ☐ 0 - None.
- ☐ 1 - Minimal slowing, movement is intentional; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.
- ☐ 2 - Slight slowing and poverty of movement, which is clearly abnormal. Alternatively also reduced amplitude.
- ☐ 3 - Moderate slowing and poverty of movement or reduction in amplitude.
- ☐ 4 - Marked slowing, poverty of movement or reduction in amplitude.

Embodiment 6: In Vitro Conversion of a Prodrug into the Active Substance

The microsome fraction that contains the essential metabolising enzymes is obtained from the liver cell homogenates of a human, monkey, dog, rat or mouse by means of differential centrifugation; the cytoplasmatic fraction can alternatively also be obtained. The subcellular fraction is suspended with a buffer such that a solution having a defined protein content is obtained. Following the addition of 1 μ M of the prodrug to be tested, incubation takes place at 37°C for 60 min. Rotigotine is then quantified by means of HPLC/UV or also by means of HPLC/MS and is related to the used amount. The concentration or time series are examined for detailed analyses.

Patent Claims

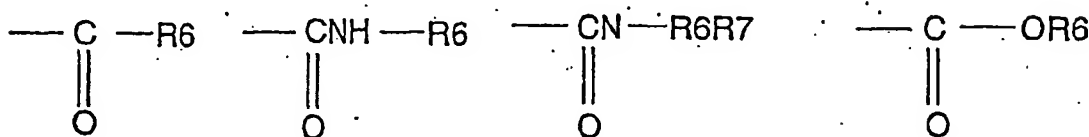
1. Use of a compound of the general formula I



wherein:

$n = 1$ to 5;

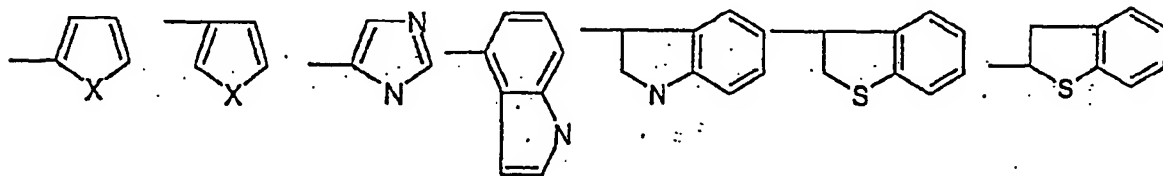
R2 is OA; R3 and R4 are each independently selected from H and OA; with A being selected from H, alkyl, alkoxyethyl or a group



wherein R6 and R7 are independently alkyl or aryl;

R5 is a C1-3 alkyl;

R1 is a group selected from hydrogen, 3-pyridyl, 4-pyridyl, optionally substituted phenyl,



wherein X is selected from S, O or NH;

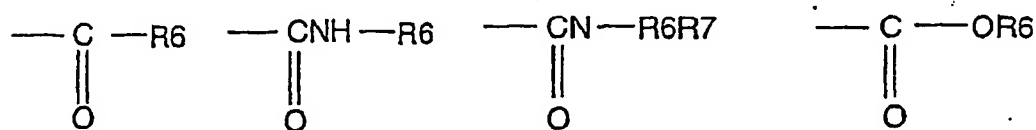
wherein the compound of formula I is present as a racemate or as a pure (R)- or (S)-enantiomer;

as well as physiologically acceptable salts of these compounds, as a medicament for the preventative treatment of Parkinson's disease.

2. Use according to claim 1, wherein the preventative treatment is performed on individuals

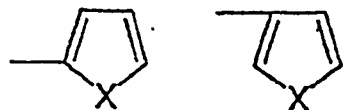
who are selected from the group of

- (a) individuals without symptoms of Parkinson's disease but with an increased risk of developing Parkinson's disease or
 - (b) individuals with early symptoms of Parkinson's disease, in whom at least three of the four cardinal symptoms of Parkinson's disease (rigidity, resting tremors, bradykinesia, postural instability) are not yet or are only partially present.
3. Use according to claim 2, wherein the individuals described in point (b) display several of the following clinical symptoms: olfactory disorders, depression, sleep disorders of the type "REM behaviour disorder", constipation and short-term movement anomalies.
4. Use according to claim 2, wherein the individuals display a mutation in a PARK gene and/or modifications to the alpha synuclein or neuromelanin pattern.
5. Use according to one of the preceding claims, wherein R3 and R4 each represent hydrogen.
6. Use according to one of the preceding claims, wherein A is a hydrogen atom or a group selected from



wherein R6 is C1-12 alkyl, phenyl or methoxyphenol.

7. Use according to one of the preceding claims, wherein n = 1 to 3.
8. Use according to one of the preceding claims, wherein R1 is selected from the group



und

wherein X is S, O or NH.

9. Use according to one of the preceding claims, wherein X is a sulphur atom.
10. Use according to one of the preceding claims, wherein R5 is a C3 alkyl.
11. Use according to one of the preceding claims, wherein R1 is a 2-thienyl, R3 and R4 are both H, R5 is a C3 alkyl and $n = 2$.
12. Use according to one of the preceding claims, wherein the compound is 5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol.
13. Use according to claim 12, wherein the compound is the pure S-enantiomer (rotigotine).
14. Use according to one of the preceding claims, wherein the individuals display a dopaminergic cell loss in the substantia nigra of less than 60% before commencement of medicament administration.
15. Use according to one of the preceding claims, wherein the individuals have a UPDRS score of less than 10 before commencement of medicament administration.
16. Use according to one of the preceding claims, wherein the individuals have a Hoehn-Yahr score of 0 or 1.
17. Use according to one of the preceding claims, wherein the medicament is provided for parenteral, transdermal or mucosal administration.
18. Use according to one of the preceding claims, wherein the compound of general formula I is administered in a dose of 0.05 to 50 mg per day.
19. Kit for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease, comprising
 - (a) a diagnostic agent that enables the diagnosis of Parkinson's disease and/or the predisposition to develop Parkinson's disease at an early or asymptomatic stage and
 - (b) a pharmaceutical formulation comprising substituted 2-aminotetralines of general formula I, as defined in one of claims 1 to 13.

20. Kit according to claim 19, wherein the diagnostic agent (a) is selected from:

- (i) an agent or a diagnosis kit for detecting neuromelanin
- (ii) an agent or a diagnosis kit for detecting semaphorin 3
- (iii) an agent or a diagnosis kit for detecting alpha-synuclein and/or its aggregates
or
- (iv) an agent or a diagnosis kit for genetically detecting a mutation associated with the appearance of Parkinson's disease and/or an allele associated with the more frequent appearance of Parkinson's disease.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/063238 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/381,
A61P 25/16

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014656

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Dezember 2004 (23.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 61 258.0 24. Dezember 2003 (24.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-
Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHELLER, Dieter
[DE/DE]; Bettikumer Dorfstr. 13, 41470 Neuss (DE).
DRESSEN, Frank [DE/DE]; Am Heidegraben 9, 52391
Vettweiss (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHWARZ PHARMA AG;
z.Hd. SCHACHT, D.W., Alfred-Nobel-Str. 10, 40789
Monheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität
einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17
Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

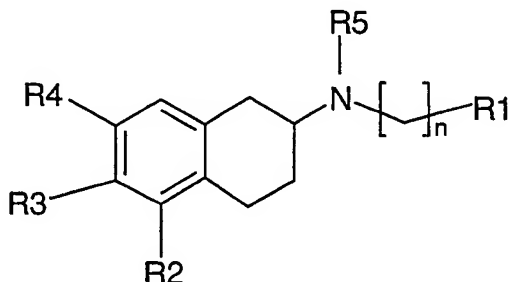
- mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF SUBSTITUTED 2-AMINOTETRALINES FOR THE PREVENTATIVE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

WO 2005/063238 A1

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON SUBSTITUIERTEN 2-AMINOTETRALINEN ZUR VORBEUGENDEN BEHANDLUNG VON MORBUS PARKINSON



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of substituted 2-aminotetralines of general formula (I) as a medication for the preventative treatment of Parkinson's disease.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Patenanmeldung betrifft die Verwendung von substituierten 2-Aminotetralinen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel zur vorbeugenden Behandlung von Morbus Parkinson.



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verwendung von substituierten 2-Aminotetralinen zur vorbeugenden Behandlung von Morbus Parkinson

- 5 Die Parkinson'sche Krankheit ist die Folge einer chronisch-fortschreitenden Degeneration von Neuronen, deren Ursache noch nicht völlig aufgeklärt ist. Sie wird klinisch manifest in Form der Kardinalsymptome Ruhetremor, Rigor, Bradykinesie und posturale Instabilität.

- Als Medikamente zur Linderung der motorischen Symptome werden in erster Linie
10 Levodopa, Dopaminagonisten, wie z.B. Rotigotin, Pramipexol, Bromocriptin, Ropinirol, Cabergoline, Pergolid, Apomorphin und Lisurid, Anticholinergika, NMDA-Antagonisten, β -Blocker sowie der MAO-B-Inhibitor Selegelin und der COMT-Inhibitor Entacapone eingesetzt. Diese meisten dieser Wirkstoffe greifen in die dopaminerge und/oder cholinerge Signalkaskade ein und beeinflussen auf diese Weise symptomatisch die
15 Parkinson-typischen Bewegungsstörungen.

- Die bisherige Therapie der Parkinson'schen Krankheit setzt beim Eintreten der Kardinalsymptome ein. Eine Parkinson'sche Krankheit gilt klinisch im allgemeinen als nachgewiesen, wenn mindestens zwei der vier Kardinalsymptome (Bradykinesie,
20 Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität) zu finden sind und L-Dopa anspricht (Hughes, J Neurol Neurosurg Psychiatry 55,1992,181). Unglücklicherweise treten die motorischen Störungen bei Parkinson-Patienten aber erst auf, wenn ca. 70-80 % der dopaminergen Neurone in der Substantia Nigra (SN) irreversibel geschädigt sind (Becker et al, J Neurol 249, 2002, Suppl 3:III, 40; Hornykiewicz, Encyclopedia of Life Science
25 2001, 1). Die Chance einer nachhaltigen Therapie zu diesem Zeitpunkt sind nur noch gering. Daher ist es wünschenswert, die Therapie so früh wie möglich einsetzen zu lassen.

- Aktuelle klinische Beobachtungen sowie anatomische und genetische Untersuchungen
30 zeigen nun, dass sowohl die Diagnose von Parkinsonpatienten in frühen Stadien als auch die Identifizierung von Risikopatienten möglich ist.

Als diagnostische Marker können dabei beispielsweise herangezogen werden:

- Biochemische Marker, wie Neuromelanin (Gerlach, Neurotox Res 5,2003, 35; WO 02/31499), S-100 beta (Muramatsu, Glia 42, 2003, 307), das alpha-Synuclein (WO 03/069332; WO 00/02053) oder das parkin-Protein (Sharma, Neurol Clin N Am 20, 2002, 759) sowie Semaphorin (Wo 03/007803)
- Genetische Marker, z.B. die Park-Gene 1-8 (Guttmann, CMAJ 4, 2003, 168); CYP2D6-B (WO 03/012137), Chromosom 2q 36-37 (Pankratz, Am J Hum Gen 72; 2003,e-pub), a-Synuclein (Polymeropoulos, Science. 276, 1997, 2045) oder Mutationen in CYP2D6-B und GSTM1-Deletion (WO 03/012137).
- Bildgebende Verfahren, wie die Ultraschalluntersuchung der SN-Größe, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Verfahren (Becker et al, J Neurol 249, 2002, Suppl 3:III, 40) oder MRI (Hutchinson M, Raff U., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Dec;67(6):815-8).
- Bildgebende Verfahren wie PET oder SPECT (Prunier C, Bezard E, et al., Neuroimage. 2003 Jul;19(3):810-6).
- Sensorische Störungen oder Verhaltensauffälligkeiten, wie Schlaf- und Riechstörungen, insbesondere Schlafstörungen vom Typ der ‚REM Behavior Disorder‘, (Henderson, J Neurol Neurosurg Psychiatry 74, 2003, 956) oder kognitive Abnormalitäten (Rammsayer, Int J Neurosci. 91,1997,45).
- Organische Probleme, wie Obstipation (Krygowska-Wajs, Funct Neurol 15,2000,41).
- Depressionen (Camicioli R. Drugs Today (Barc). 2002 Oct;38(10):677-86).
- Kurzfristige Bewegungsanomalien, wie z.B. Chorea oder orthostatische Auffälligkeiten.
- Kombinationen aus oben genannten Markern (Stern, Annals of Neurol 56, 2004, 169).

Dadurch eröffnet sich die Chance, den Krankheitsprozess zu einem Zeitpunkt zu beeinflussen, zu dem noch mehr Neurone vorhanden sind als zum Zeitpunkt des Auftretens mehrerer motorischer Kardinalsymptome der Parkinson'schen Krankheit und damit eine quantitativ höhere Anzahl von Neuronen zu schützen. Eine Gabe eines effektiven Neuroprotektivums zu einem frühen Stadium lässt erwarten, dass der Krankheitsprozess deutlich verzögert werden kann: Je früher eine Therapie einsetzen kann, um so höher sind die Chancen eine langanhaltende Verhinderung des Beginns der die Lebensqualität einschränkenden Symptome zu erreichen.

Es besteht daher der Bedarf an Arzneimitteln, die nicht nur die dopaminerge Übertragung beeinflussen und die Symptomatik der Parkinson'schen Krankheit in fortgeschrittenen Stadien lindern können, sondern die den fortschreitenden Untergang dopaminerges Neuronen in frühen, motorisch weitgehend asymptomatischen Parkinsonstadien umkehren, verhindern oder zumindestens deutlich verlangsamen können (Dawson, Nature Neuroscience Supplement 5, 2002, 1058).

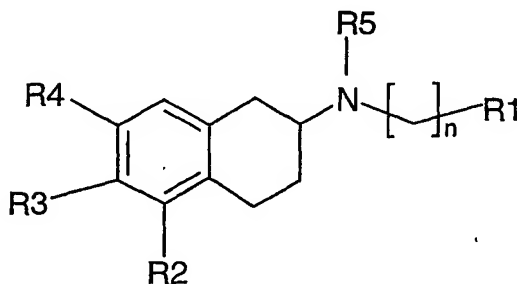
Aus der US 4,564,628, der US 4,885,308, der US 4,722,933 und der WO 01/38321 sind substituierte 2-Aminotetraline bekannt. Es handelt sich um Substanzen mit dopaminerges Wirkung, die zur symptomatischen Behandlung von Morbus Parkinson bekannt sind. Insbesondere das Rotigotin [(–)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] hat sich in klinischen Studien als effektives, transdermal verfügbares Antiparkinsonmittel erwiesen. Die WO 02/089777 beschreibt beispielsweise die transdermale Gabe von Rotigotin bei Parkinson-Patienten und die damit verbundene Verbesserung des UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)-Scores. Der UPDRS-Score ist ein wichtiges Instrument zur Diagnose und zum Monitoring der Progression bzw. der Therapie von Parkinson-Patienten (Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn, S, CD Marsden, DB Calne, M Goldstein (eds) Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol II. Macmillan Healthcare Information, Florham Park (NJ), pp 153-163, 293-304). Allerdings wird mit dem UPDRS-Score lediglich der Effekt eines Wirkstoffs auf die Parkinson-Symptomatik erfasst. Er erlaubt keine Aussagen darüber, ob ein Wirkstoff den der Symptomatik zugrunde liegenden dopaminergen Zelluntergang beeinflusst.

Metman et al (Clin Neuropharmacol 24,2001, 163) beschreiben ebenfalls die Wirkung von Rotigotin auf Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen. Die behandelten Patienten hatten bereits ausgeprägte Dyskinesien, die durch Rotigotin-Gabe verbessert wurden.

Aus dem Stand der Technik sind substituierte 2-Aminotetraline, insbesondere Rotigotin, somit als Dopamin-Agonist zur symptomatischen Behandlung von Morbus Parkinson bekannt. Rein symptomatisch wirkende Parkinson-Arzneimittel versprechen jedoch bei der vorbeugenden Behandlung von Morbus Parkinson keinen Vorteil, da sie keinen Einfluß auf den dopaminergen Zelluntergang und auf das Fortschreiten bzw. die Entstehung der Krankheit haben.

Experimentelle Untersuchungen zeigten nun überraschend, dass die bisher nur zur symptomatischen Therapie der Parkinson'schen Krankheit eingesetzten substituierten 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel I

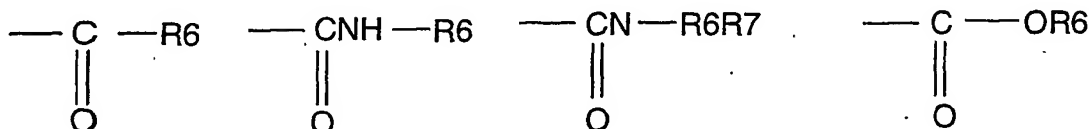
5



worin gilt:

n ist 1-5;

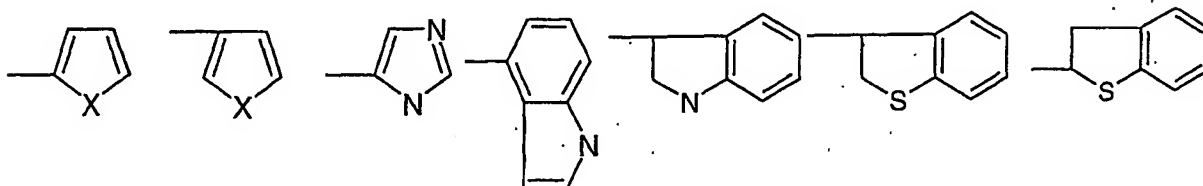
- 10 R2 ist OA; R3 und R4 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H und OA;
wobei A ausgewählt ist aus H, Alkyl, Alkoxymethyl oder einer Gruppe



worin R6 und R7 jeweils unabhängig voneinander Alkyl, insbesondere C1-20 Alkyl und besonders bevorzugt C1-6 Alkyl oder Aryl, insbesondere optional substituiertes Phenyl,
15 sind;

R5 ein C1-3 Alkyl ist;

R1 eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, optional substituiertem Phenyl,



worin X ausgewählt ist aus S, O oder NH;

wobei die Verbindung der Formel I als Razemat oder als reines (R)- oder (S)-Enantiomer vorliegen kann,

5

sowie physiologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen

neuroprotektive Eigenschaften besitzen, so daß diese als Arzneimittel bzw.

Prophylaktikum zur Verhinderung des dopaminergen Zellverlusts insbesondere in sehr
10 frühen Stadien der Parkinson'schen Krankheit oder bei Risikokandidaten eingesetzt werden können.

Abbildungen

15 Abbildung 1 zeigt repräsentative Beispiele für die neuroprotektive Wirkung von Rotigotin gemessen an der Dichte der Dopamin-Transporter als Indiz für die Dichte der verbliebenen Nervenendigungen im Striatum

Die Gruppen 1-7 wurden wie folgt behandelt: Gruppe 1: unbehandelte Kontrolle;

20 Gruppe 2: Kontrolle behandelt mit Vehikellösung für Rotigotin und MPTP; Gruppe 3: MPTP-Behandlung; Gruppe 4: MPTP-Behandlung plus Rotigotin 0.3 mg/kg; Gruppe 5: MPTP-Behandlung plus Rotigotin 1.0 mg/kg; Gruppe 6: MPTP-Behandlung plus Rotigotin 3.0 mg/kg; Gruppe 7: Behandlung nur mit Rotigotin (3.0 mg/kg)

25 Abbildung 2 zeigt die Dopamin-Transporter (DAT) Bindung im dorsalen und ventralen Teil des Striatums in verschiedenen Gruppen durch Quantifizierung der DAT-Dichte nach einem Experiment wie in Abbildung 1 illustriert. Die Balkendiagramme 1-7 entsprechen den in Abbildung 1 wiedergegebenen Gruppen 1-7. Die mit * gekennzeichneten Gruppen zeigten einen signifikanten Abfall in der DAT Bindung im Vergleich zur Kontrollgruppe 2.

30 Die mit # gekennzeichneten Gruppen wiesen einen signifikanten Erhalt der DAT Bindung im Vergleich mit der MPTP-behandelten Gruppe 3 auf.

Beschreibung der Erfindung

Apoptotische Vorgänge sollen beim Untergang dopaminerger Neurone in der Parkinson-Pathogenese eine wichtige Rolle spielen (Barzilai, Cell Mol Neurobiol 21, 2001, 215).

- 5 Es werden daher neuroprotektive Substanzen gewünscht, die den dopaminergen Zelluntergang stoppen oder sogar umkehren können. Als prädiktiv für die geforderten neuroprotektiven Eigenschaften gilt dabei das MPTP-Modell (Dawson, Nature Neuroscience Supplement 5, 2002, 1058).
- 10 Rotigotin zeigt sowohl in einem akuten wie in einem subakuten MPTP-Modell überraschend das gewünschte pharmakologische Profil. Die Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass mit Rotigotin apoptotische Prozesse verhindert werden.

- Die erfindungsgemäßen 2-Aminotetraline, insbesondere Rotigotin, zeigen dabei
- 15 neuroprotektive Wirkung in einem Parkinsonmodell der Maus: Nach akuter Gabe von MPTP, das bei Menschen wie bei Affen ein Parkinson-Syndrom erzeugt, wurde zum einen die Anzahl der in der akuten Phase degenerierenden Neurone gemessen (Tabelle 1) und zum anderen die funktionelle Integrität des Striatums in der subakuten Phase durch Bestimmung der Dichte des Dopamin-Transporters in den terminalen Nervenendigungen
- 20 erfasst (Abbildungen 1 und 2). In beiden Fällen konnte gezeigt werden, dass Rotigotin neuroprotektiv wirksam war: Zum einen war die Anzahl degenerierender Neurone im Mesenzephalon nach der Gabe von Rotigotin verringert und zum anderen war die dopaminerge Innervation des Striatums nahezu vollständig erhalten bzw. wieder hergestellt.

25

Tabelle 1: Anzahl degenerierender Neurone bei der Maus dargestellt mit FluoroJade Färbung

| Gruppe | Anzahl degen. Neurone | Standart-abweichung |
|---|-----------------------|---------------------|
| 1: Vehikel-behandelte Kontrolle | 2.0 | 2.4 |
| 2: MPTP Intoxikation | 73.5 | 34.0 |
| 3: MPTP Intoxikation + Rotigotine 0.3 mg/kg | 66.7 | 30.5 |
| 4: MPTP Intoxikation + Rotigotine 1.0 mg/kg | 76.8 | 41.6 |
| 5: MPTP Intoxikation + Rotigotine 3.0 mg/kg | 34.9 | 31.9 |
| 5: MPTP –Vehikel + Rotigotine 3.0 mg/kg | 3.8 | 4.3 |

In einer Pilotstudie wurde zudem die neuroprotektive Wirkung von Rotigotin an Affen untersucht.

In dem verwendeten Modell, das den progressiven Verlauf der Parkinson'schen
5 Erkrankung an Primaten widerspiegelt, wurden Affen (Makaken) unterschwellig-toxische
Dosen von MPTP über mehrere Tage injiziert. Die Parkinson-Symptomatik entwickelte
sich in dem Modell über einen Zeitraum von ca 2 Wochen. Sobald ein bestimmter Grad
der Schädigung erreicht war, wurden tägliche Injektionen von Rotigotin in einer
Formulierung vorgenommen, die einen kontinuierlichen Plasmaspiegel über 24 h erzeugt.
10 Die Injektionen von MPTP wurden gestoppt, sobald die motorische Aktivität um einen
bestimmten Grad vermindert war (ca 5 Tage später). Das Verhalten der Tiere wurde
täglich bewertet. Sechs Wochen nach Beginn der MPTP-Applikation wurden die
Injektionen von Rotigotin gestoppt und die Tiere wurden für weitere zwei Wochen ohne
Behandlung beobachtet. Es wurde beobachtet, daß die motorische Aktivität der Tiere
15 unter Behandlung und auch in der folgenden Auswaschphase deutlich verbessert war.

Am Ende der Rotigotin-Applikation bzw. am Ende der Auswaschphase wurde je eine
Gruppe von Tieren getötet und der Zustand der Basalganglien histologisch und
biochemisch untersucht. Die Dichte der Nervenendigungen im Striatum war gegenüber
20 den unbehandelten Tieren deutlich erhöht. Der Gehalt an Pre-Pro-Enkephalin, ein
Indikator für die intakte Vernetzung im 'indirect pathway' der Basalganglien, zeigte nach
der Behandlung und nach der Auswaschphase eine Tendenz zur Normalisierung.

Die Resultate zeigen, daß das neuroprotektive Potential von Rotigotin auch in einem
25 Primatenmodell von Parkinson'scher Erkrankung nachgewiesen werden kann. Damit kann
eine neuroprotektive Wirkung auch beim Menschen angenommen werden.

Mit Rotigotin und strukturverwandten substituierten 2-Aminotetralinen der allgemeinen
Formel I wurden damit der Therapie Wirkstoffe zur Verfügung gestellt, die in idealer Weise
30 zur Herstellung von Arzneimitteln, bzw. Prophylaktika zur Prävention des dopaminergen
Neuronenverlustes geeignet sind.

Ein Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist daher die Verwendung von
substituierten 2-Aminotetralinen der allgemeinen Formel I, wie weiter unten wieder-
35 gegeben, sowie insbesondere von Rotigotin zur Herstellung eines Arzneimittels zur

Behandlung oder Prävention des dopaminergen Neuronenverlusts bei Patienten, die an einer neurodegenerativen Erkrankung leiden, die mit einem erhöhten dopaminergen Zelluntergang verbunden ist oder die ein erhöhtes Risiko eines erhöhten dopaminergen Zelluntergangs aufweisen.

5

Ein erhöhter dopaminerges Neuronenverlust tritt regelmäßig bei Morbus Parkinson-Patienten auf, wird jedoch auch häufig bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, z.B. bei alpha-Synucleopathien oder der Huntington'schen Erkrankung sowie bei REM-Schlafstörungen und Störungen des Geruchssinns beobachtet.

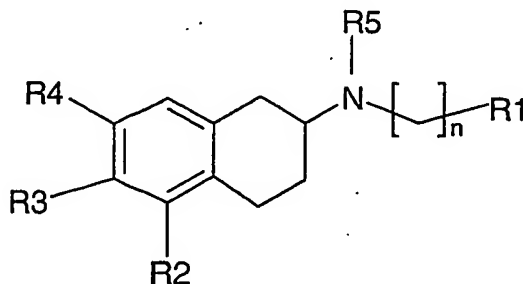
10

Im Vergleich zur bisherigen Anwendung der Aminotetraline der Formel I, insbesondere von Rotigotin, die auf die rein symptomatische Behandlung von Morbus Parkinson-Patienten mit Bewegungsstörungen beschränkt war, wird damit als neues Anwendungsgebiet die prophylaktische Behandlung von Individuen erschlossen, die weniger als zwei der Kardinalsymptome der Parkinson'schen Krankheit aufweisen und die somit weniger der symptomatischen, als vielmehr der neuroprotektiven, prophylaktischen Therapie bedürfen. Wie bereits weiter oben beschrieben, profitieren solche Individuen besonders von der neuroprotektiven Wirkung von Rotigotin, da durch die Rotigotin-Gabe der dopaminerge Zellverlust zu einem Zeitpunkt gestoppt oder verlangsamt wird, zu dem noch eine höhere Zahl dopaminerges Neuronen vorhanden ist, als dies bei Patienten der Fall ist, die bereits motorische Symptome aufweisen.

20

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von substituierten 2-Aminotetralinen der allgemeinen Formel I

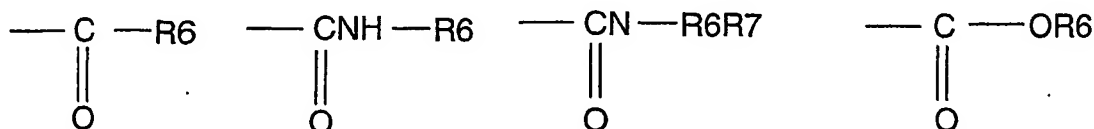
25



worin gilt:

n ist 1-5;

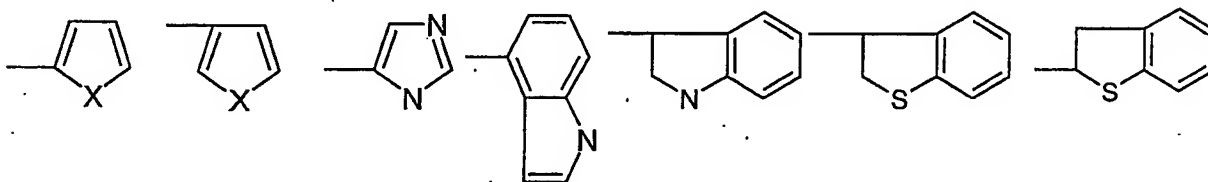
R2 ist OA; R3 und R4 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H und OA;
wobei A ausgewählt ist aus H, Alkyl, Alkoxymethyl oder einer Gruppe



- 5 worin R6 und R7 jeweils unabhängig voneinander Alkyl, insbesondere C1-20 Alkyl und besonders bevorzugt C1-6 Alkyl oder Aryl, insbesondere optional substituiertes Phenyl, sind;

R5 ein C1-3 Alkyl ist;

- R1 eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, optional
10 substituiertem Phenyl,



worin X ausgewählt ist aus S, O oder NH;

15

wobei die Verbindung der Formel I als Razemat oder als reines (R)- oder (S)-Enantiomer vorliegen kann,

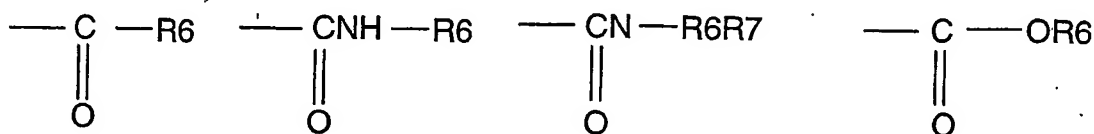
sowie physiologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen zur vorbeugenden

- 20 Behandlung von Morbus Parkinson, insbesondere zur Prävention des dopaminergen Zellverlusts von Individuen, bei denen vor Eintritt der vorbeugenden Behandlung wenigstens drei der vier Kardinalsymptome aus der Gruppe Bradykinesie, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität noch nicht, nur rudimentär oder partiell vorhanden sind.

25

Zur Herstellung eines Neuroprotektivums bzw. Parkinson-Prophylaktikums besonders geeignete Verbindungen sind solche, in denen R2 eine Gruppe OA ist und R3 und R4

unabhängig voneinander H oder eine Gruppe OA sind, wobei A besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe



5

ist, in der R₆ ein C1-20 Alkyl, insbesondere C1-12 Alkyl oder C1-6 Alkyl, Phenyl oder Methoxyphenyl ist.

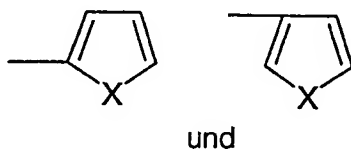
In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R₄ ein H.

10 In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R₃ ein H.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind R₃ und R₄ beide H.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist n = 1, 2 oder 3, insbesondere n = 2 oder 3

15 Bevorzugt wird R₁ ausgewählt aus der Gruppe H,



20 wobei X ausgewählt ist aus S, O und NH und wobei X ganz besonders bevorzugt ein Schwefelatom ist.

Ganz besonders bevorzugt ist R₁ 2-Thienyl.

25 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung stellt R₅ ein C3-Alkyl, insbesondere n-Propyl dar.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R₁ ein 2-Thienyl, R₃ und R₄ sind beide H, R₅ stellt ein C3-Alkyl dar und n = 2.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zur Herstellung des Parkinson-Prophylaktikums das Razemat von (+/-) 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol und ganz besonders bevorzugt das reine S-Enantiomer dieser Verbindung (Rotigotin) verwendet.

5

Unter den Begriffen „C1-20 Alkyl“, „C1-12 Alkyl“, „C1-3 Alkyl“ werden jeweils verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit der entsprechenden Zahl C-Atome verstanden.

Beispielsweise umfasst ein „C1-20 Alkyl“ alle Alkyle mit 1 bis 20 C-Atomen. Die Alkyle können optional substituiert sein, z.B. mit Halogen. Bevorzugt liegen die Alkyle

10

unsubstituiert vor.

Unter dem Begriff „Alkoxymethyl“ wird die Gruppe $-\text{CH}_2\text{-O-Alkyl}$ verstanden. Ein bevorzugtes Alkyl ist ein C1-12 Alkyl, ein C1-6 Alkyl oder ein C1-3 Alkyl.

15

Die prophylaktisch mit den substituierten 2-Aminotetralinen zu behandelnden Individuen können dabei gesund scheinende Individuen sein, deren genetische oder epidemische Prädisposition kein erhöhtes Risiko einer Parkinson'schen Krankheit erkennen lassen.

Für eine Behandlung mit 2-Aminotetralinen, insbesondere Rotigotin, kommen

20

insbesondere Individuen mit erhöhtem Risiko in Frage oder aber Patienten, bei denen klinische, klinisch-chemische oder klinisch-pysikalische Frühsymptome nachweisbar sind, ohne dass diese Patienten jedoch bereits zwei oder mehrere der Kardinalsymptome der Parkinson'schen Krankheit aufweisen.

25

Schließlich können 2-Aminotetraline, insbesondere Rotigotin als Neuroprotektivum auch dann angewendet werden, wenn die Diagnose nicht eindeutig ist, aber eine Entwicklung einer Symptomatik in Richtung Parkinson-ähnlicher Neurodegeneration erwarten läßt.

Der Prävention des neuronalen Zellverlusts bedürfen insbesondere

30

(a) Individuen mit einem erhöhten Risiko für Morbus Parkinson oder

(b) Individuen mit Frühsymptomatik für Morbus Parkinson

Die Begriffe „Morbus Parkinson“ und „Parkinson'sche Krankheit“ werden in dieser Patentanmeldung als Synonyme verwendet und umfassen idiopathischen und

genetischen Parkinson. Davon abzugrenzen ist das sogenannte Parkinson-Plus-Syndrom sowie der sekundäre Parkinsonismus.

Unter dem Begriff „Kardinalsymptome“ von Morbus Parkinson werden in dieser
5 Patentanmeldung eines oder mehrere der Symptome Bradykinesie, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität verstanden.

Unter „Individuen mit einem erhöhten Risiko für Morbus Parkinson“ werden in dieser Patentanmeldung insbesondere Individuen verstanden, die noch keine nachweisbaren
10 Symptome der Parkinson'schen Krankheit aufweisen, die aber bestimmte Risikofaktoren aufweisen.

Solche Risikofaktoren können genetische Mutationen sein (Nussbaum NEJM 348,2003, 25). Beispielsweise wird das Parkin-Gen auf Chromosome 6q25.2-27 (PARK2) assoziiert
15 mit juvenilem Parkinsonismus und tritt in Familien mit autosomal rezessiver Parkinson-Vererbung verstärkt auf (Matsumine, Am. J. Hum. Genet., 60, 1997, 588; Kitada, Nature 392, 1998, 605; Abbas, Hum. Mol. Genet. 8, 1999, 567; Tassin, Am. J. Hum. Genet., 63, 1998, 88 und Lucking, N. Engl. J. Med. 342, 2000, 1560-7). Weitere Gen-Loci, z.B. PARK6 and PARK7 wurden ebenfalls vermehrt in Familien mit juveniler, rezessiv
20 vererbter Parkinson'schen Krankheit gefunden (Valente, Am. J. Hum. Genet. 68, 2001,895; van Duijn, Am. J. Hum. Genet. 69, 2001, 629). Mutationen im alpha-synuclein-Gen (PARK1) wurden in Familien mit juvenilem, autosomal dominant vererbtem Morbus Parkinson nachgewiesen (Polymeropoulos, Science 276,1997, 2045). Neben genetischen Prädispositionen können auch Umwelteinflüsse, wie die starke Exposition z.B. mit
25 Insektiziden (Vanacore, Neurol Sci., Sep;23 Suppl 2, 2002, S119) Risikofaktoren darstellen.

Unter „Individuen mit Parkinson-Frühsymptomatik“ werden in dieser Patentanmeldung insbesondere solche Individuen verstanden, bei denen mindestens drei der vier
30 Kardinalsymptome (Rigor, Ruhetremor, Bradykinesie und posturale Instabilität) noch nicht, nur rudimentär oder partiell vorhanden sind, die aber diagnostisch nutzbare klinische, klinisch-biochemische und/oder klinisch-pysikalische Frühsymptome aufweisen.

Klinisch-biochemische Marker können Veränderungen des alpha-Synuclein oder
35 Neuromelanin-Musters sein. Solche Veränderungen können z.B. beruhen auf der

Expression genetischer Varianten z.B. des alpha Synucleins, der Entstehung von Aggregaten oder Filamenten, z.B. des alpha-Synucleins oder der verstärkten Freisetzung aus zellulären Speichern, z.B. aus dem Cytoplasma untergehender Zellen, wie beim Neuromelanin.

5

Klinisch-physikalische Frühsymptome können strukturelle oder funktionelle Änderungen des Gehirns sein, die sich beispielsweise physikalisch durch PET- und SPECT-Studien, durch transkranielle Sonographie (Becker, J Neurol 249, Suppl 3, 2002, III/40); Prunier C, et al., Neuroimage. 2003 Jul;19(3):810-6) oder durch den Nachweis von biochemischen Markern wie Neuromelanin nachweisen lassen (WO 02/31499).

10

Klinische Frühsymptome können Riechstörungen, Depressionen, Störungen visueller und kognitiver Funktionen oder Schlafstörungen sein, wobei zur Frühdiagnose auch eine Mischung verschiedener Tests herangezogen werden kann (Becker, J Neurol 249, Suppl 3, 2002, III/40; Stern, Annals of Neurol 56, 2004, 169).

15

Wie bereits weiter oben diskutiert, sind zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von mindestens zwei der vier Kardinalsymptome bereits ca 70-80% der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra untergegangen. Um das überraschende neuroprotektive Potenzial der Aminotetraline der Formel I, insbesondere von Rotigotin effektiv zu nutzen, setzt die prophylaktische Behandlung der Patienten daher bevorzugt in einem Stadium ein, in dem die Patienten einen geringeren Verlust dopaminergener Zellen der Substantia Nigra (SN) aufweisen. Bevorzugt werden daher Individuen behandelt, die erst eines oder noch keines der Kardinalsymptome der Parkinson'schen Krankheit in deutlich ausgeprägter Form aufweisen.

20

25

Bevorzugt werden Individuen behandelt, die einen dopaminergen Zellverlust in der SN von weniger als 70 %, 60%, 50% und besonders bevorzugt von weniger als 40%, 30%, 20% oder 10% aufweisen.

30

Als Hilfsmittel zur Diagnose und zur Therapiekontrolle bei motorisch bereits auffälligen Patienten können zwei Scores herangezogen werden: Der UPDRS-Score und der Hoehn und Yahr-Score.

In einem bevorzugten Aspekt der Erfindung weist das prophylaktisch mit den Aminotetralinen der Formel I, insbesondere mit Rotigotin behandelte Patientenkollektiv zudem einen modifizierten Hoehn und Yahr-Score von 0 bis 2, besonders bevorzugt von 0 bis 1 und ganz besonders bevorzugt von 0 auf.

5

Tabelle 2: Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn, The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. Neurologic Clinics 10, 1992, 331

10

Stadium 0 = Keine Anzeichen der Erkrankung.

Stadium 1 = Einseitige Erkrankung.

Stadium 1.5 = Einseitige und axiale Beteiligung.

Stadium 2 = Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung.

Stadium 2.5 = Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest.

15

Stadium 3 = Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung:

leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig.

Stadium 4 = Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen.

Stadium 5 = Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

20

Üblicherweise werden Patienten mit einem UPDRS-Score, Teil III (siehe Ausführungsbeispiel 5) von mindestens 10 als für die dopaminerge Therapie in Frage kommend eingestuft. Das zur Nutzung der neuroprotektiven Wirkung von substituierten 2-Aminotetralinen der Formel I, insbesondere von Rotigotin geeignete Patientenkollektiv weist aber bevorzugt einen sehr niedrigen oder nicht nachweisbaren motorischen UPDRS-Score (Teil III) auf. Im Sinne der vorliegenden Erfindung sollte die vorbeugende Behandlung mit substituierten 2-Aminotetralinen der Formel I, insbesondere mit Rotigotin daher bevorzugt bei Patienten erfolgen, die einen UPDRS Motor-Score von weniger als 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 oder 1 aufweisen. Besonders bevorzugt weisen die Patienten noch

30

keinerlei motorische Störungen auf.

Die Begriffe „Prävention“, „Prophylaxe“ und „vorbeugende Behandlung“ werden in dieser Patentanmeldung als Synonyme verwendet. Sie umfassen insbesondere die Gabe eines Arzneimittels an Individuen, bei denen mindestens drei der vier Kardinalsymptome von

35

Morbus Parkinson (Rigor, Ruhetremor, Bradykinesie, posturale Instabilität) noch nicht, nur

rudimentär oder partiell vorhanden sind, um das Auftreten oder die signifikante Ausprägung der motorischen Symptomatik der Parkinson'schen Krankheit und/oder weiteren dopaminergen Neuronenverlust, insbesondere in der Substantia nigra, zu verhindern oder zu verzögern. Bevorzugt weisen die prophylaktisch zu behandelnden Individuen noch keines der Kardinalsymptome in deutlich ausgeprägter Form vor.

Verbindungen der Formeln I sind optisch aktiv und können als Razemate oder als reine (R)- oder (S)-Enantiomere vorliegen. Unter dem Begriff „reines Enantiomer“ wird in dieser Patentanmeldung verstanden, dass eine Substanz vorzugsweise zu mindestens 90 Mol% in Form des einen Enantiomer, z.B. der (S)-Form, vorliegt, während der Anteil des jeweils anderen Enantiomers, z.B. der (R)-Form, entsprechend gering ist. Wird zur Herstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels beispielsweise Rotigotin ([(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] verwendet, liegt das R(+)-Enantiomer bevorzugt mit einem Anteil von < 10 Mol%, besonders bevorzugt mit einem Anteil von < 2 Mol% und ganz besonders bevorzugt mit einem Molanteil von < 1 % bezogen auf die Gesamtrotigotinmenge im Parkinson-Prophylaktikum vor.

Verbindungen der Formel I können als freie Basen oder in Form der physiologisch akzeptablen Salze, z.B. in Form des Rotigotin-Hydrochlorids, im Arzneimittel vorliegen.

„Physiologisch akzeptable Salze“ schließen nicht-toxische Additionssalze einer Verbindung der Formel (I) in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren ein. Beispiele für anorganische Säuren schließen HCl ein.

Zur Verabreichung von substituierten 2-Aminotetralinen der Formel I, insbesondere von Rotigotin stehen verschiedene Applikationswege zur Verfügung, die der Fachmann je nach Bedarf, Zustand und Alter des Patienten, erforderlicher Dosierung und gewünschtem Applikationsintervall auswählen und anpassen kann.

Eine bevorzugte Art der Verabreichung von substituierten 2-Aminotetralinen der Formel I, insbesondere von Rotigotin ist die transdermale Gabe. Die Darreichungsform kann grundsätzlich ausgewählt sein aus z.B. Salbe, Paste, Spray, Folie, Pflaster oder einer iontophoretischen Vorrichtung.

Bevorzugt werden substituierte 2-Aminotetraline der Formel I, insbesondere Rotigotin dabei in Pflasterform auf die Haut des Patienten gebracht, wobei der Wirkstoff bevorzugt in einer Matrix aus adhesivem Polymer, z.B. einem selbstklebendem adhesivem Polysiloxan, vorliegt. Beispiele für geeignete transdermale Formulierungen finden sich in
5 WO 99/49852, WO 02/89777 und WO 02/89778. Eine solche Darreichungsform ermöglicht die Einstellung eines weitgehend konstanten Plasmaspiegels und damit eine konstante dopaminerge Stimulation über das gesamte Applikationsintervall (WO 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163).

10 Wird dagegen ein Arzneimittel in Form einer subkutanen oder intramuskularen Depotform gewünscht, können substituierte 2-Aminotetraline der Formel I, insbesondere Rotigotin beispielsweise als Salzkristalle, z.B. als kristallines Rotigotin-Hydrochlorid, in einem hydrophobem, wasserfreiem Medium suspendiert und injiziert werden, wie in WO 02/15903 beschrieben oder auch in Form von Mikrokapseln, Mikropartikeln oder
15 Implantaten auf Basis bioabbaubarer Polymere, wie beispielsweise in WO 02/38646 beschrieben, verabreicht werden.

Andere denkbare Formen der Verabreichung von substituierten 2-Aminotetralinen der Formel I, insbesondere von Rotigotin sind transmukosale Formulierungen, z.B.
20 Sublingualsprays, rektale Formulierungen oder Aerosole zur pulmonalen Verabreichung.

Geeignete Dosierungen von substituierten 2-Aminotetralinen der Formel I, insbesondere von Rotigotin liegen zwischen 0,05 und ca. 50 mg/Tag, wobei vorzugsweise Tagesdosen zwischen 0,1 und 40 mg und insbesondere zwischen 0,2 und 20 mg/Tag verabreicht
25 werden. Dabei kann die Dosierung einschleichend erfolgen, das heißt, die Behandlung kann gegebenenfalls mit niedrigen Dosierungen beginnen, die dann bis zur Erhaltungsdosis gesteigert werden.

Dem Fachmann ist klar, dass das Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der applizierten
30 Menge, der Applikationsart und dem Tagesbedarf des Patienten variieren kann. So kann eine transdermale Applikationsform beispielsweise zur einmal täglichen, dreitägigen oder siebentägigen Verabreichung konzipiert sein, während ein subkutanes oder intramuskuläres Depot Injektionen beispielsweise im Ein-, Zwei- oder Vierwochen-Rhythmus ermöglichen kann.

In der neuroprotektiven Arzneiform können neben substituierten 2-Aminotetralinen der Formel I, insbesondere neben Rotigotin, noch andere Wirkstoffe vorliegen, die die Progression des dopaminergen Zellverlusts verhindern.

- 5 Beispiele hierfür sind antiapoptotisch wirksame Substanzen (Minocycline, FK-506, Cyclosporin A, zVAD) sowie Neurotrophine, wie z.B. der Glial-cell-derived neurotrophic factor (GDNF).

10 In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

- 15 Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist ein Kit zur Frühdiagnose und Behandlung von Morbus Parkinson. Ein solches Kit enthält (a) ein Diagnostikum, dass die Diagnose von Morbus-Parkinson bzw. der Veranlagung zur Erkrankung an Morbus Parkinson in einem frühen oder asymptomatischen Stadium ermöglicht sowie (b) eine pharmazeutische
20 Formulierung umfassend substituierte 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel I, insbesondere Rotigotin.

Beispielsweise kann ein solches Kit umfassen:

- 25 (a) ein Mittel oder Diagnosekit zum Nachweis von Neuromelanin
(b) eine pharmazeutische Formulierung enthaltend substituierte 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel I, insbesondere Rotigotin.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann das Kit enthalten:

- 30 (a) ein Mittel oder ein Diagnosekit zum Nachweis von Semaphorin 3
(b) eine pharmazeutische Formulierung enthaltend substituierte 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel I, insbesondere Rotigotin.

- 35 In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann das Kit enthalten:

(c) ein Mittel oder ein Diagnosekit zum Nachweis von alpha-Synuclein und/oder seinen Aggregaten

(d) eine pharmazeutische Formulierung enthaltend substituierte 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel I, insbesondere Rotigotin.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann das Kit enthalten:

(a) ein Mittel oder ein Diagnosekit zum genetischen Nachweis einer mit dem Auftreten von Morbus-Parkinson verbundenen Mutation und/oder eines mit dem gehäuftten Auftreten von Morbus Parkinson assoziierten Allels, insbesondere aus der Gruppe der PARK-Gene 1,2,3,4,5,6,7, oder 8 sowie der CYP2D6-B und GSTM1-Genloci

(b) eine pharmazeutische Formulierung enthaltend substituierte 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel I, insbesondere Rotigotin.

Ausführungsbeispiele:

Ausführungsbeispiel 1 : Rotigotin-Pflaster

1.8 g Rotigotin (freie Base) werden in 2.4 g Ethanol gelöst und zu 0.4 g Kollidon 90F (gelöst in 1g Ethanol) gegeben. Diese Mischung wird zu einer 74%igen Lösung von Silikonpolymeren (8.9 g BioPSA 7-4201 + 8.9 g BIO-PSA 7-4301[Dow Corning]) in Heptan gegeben. Nach Zugabe von 2.65 g Petroläther wird die Mischung für 1 Stunde bei 700 UpM gerührt um eine homogene Dispersion zu erhalten. Nach Laminierung auf Polyester wurde bei 50°C getrocknet. Das Pflastergewicht betrug schließlich 50 g/cm².

Ausführungsbeispiel 2: Rotigotin-Depotsuspensionen

(a) 1411,2 g Miglyol 812 wurde in eine Duran Flasche eingewogen. 14,4 g Imwitor 312 wurde dem Miglyol zugegeben und im Anschluß für 30 Minuten unter Rühren auf 80°C erwärmt. Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und gefiltert.

(b) 1188 g der unter (a) hergestellten Lösung wurde in einen Glaslaborreaktor überführt, 12 g N-0923 zugesetzt und für 10 Minuten mit einem Ultraturrax bei 10.000 UpM unter

Stickstoff homogenisiert. Die Suspension wurde bei laufendem Ultraturrax (2.000 UpM) in Braunglasflaschen abgefüllt.

3. Ausführungsbeispiel: Subakutes MPTP-Modell

5 Zur Intoxikation werden Mäusen 80 mg/kg des Neurotoxins 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (MPTP) verabreicht (in Portionen von 20 mg/kg in zweistündigen Abständen, Gruppe 3-6 in Abbildung 1 und 2), was dazu führt, dass ca. 50 – 60 % der Neurone der Substantia nigra degenerieren (maximale Degeneration in Gruppe 3 in
10 Abbildung 1 und 2). Rotigotin wird täglich in Dosen zu je 0,3, 1 oder 3 mg/kg über 7 Tage als sogenannte ‚Slow-Release-Formulierung‘ (siehe Ausführungsbeispiel 2) verabreicht (Gruppe 4-6 in Abbildung 1 und 2). Eine Gruppe MPTP-behandelter Tiere (Gruppe 3) erhält Rotigotin-Vehikel-Lösung (siehe Ausführungsbeispiel 2 ohne Rotigotin HCl) und dient als Referenz. Als Kontrollen dienen die Gruppen 1, 2 und 7, wobei Gruppe 1
15 keinerlei Behandlung erfährt, Gruppe 2 mit den Vehikel-Lösungen für MPTP und Rotigotin behandelt wird und Gruppe 7 ausschließlich Rotigotin erhält. Am 8. Tag werden die Tiere getötet, die Gehirne entnommen und eingefroren. Gefrierschnitte werden mit 100 pm [¹²⁵I] PE2I ([¹²⁵I]-(E)-N(3-iodoprop-2-enyl)-2β-carboxymethyl-3β-(4'-methylphenyl)-nortropane) in Phosphat Puffer, pH 7,4, inkubiert, um die Menge der im Striatum noch vorhandenen
20 Dopamin-Transporter zu markieren, was als Indiz für die Menge funktionierender Nervenendigungen dient. Rotigotin verbessert das Überleben der Neurone und ihrer Nervenendigungen dosisabhängig. Dies ist ein klarer Hinweis für die neuroprotektiven Eigenschaften der Substanz (Abbildung 1 und 2).

4. Ausführungsbeispiel: Akutes MPTP-Modell (einschließlich Apoptose)

Zur Intoxikation werden Mäusen 80 mg/kg des Neurotoxins 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (MPTP) verabreicht (in Portionen von 20 mg/kg in zweistündigen Abständen), was dazu führt, dass ca. 50 – 60 % der Neurone der Substantia nigra
30 degenerieren. Ca 16. Stunden vorher wird Rotigotine in Dosen zu je 0,3, 1 oder 3 mg/kg als sogenannte ‚Slow-Release-Formulierung‘ verabreicht. Diffusions- und Absorptionslatenzen führen dazu, daß Rotigotine dann optimal verfügbar ist, wenn MPTP gegeben wird. Nach 24 Stunden werden die Tiere getötet und die Gehirne fixiert. Die Gehirnschnitte werden mit FluoroJade zur Identifizierung degenerierender Zellen gefärbt.
35 Die immunhistochemische Markierung der Tyrosin-Hydroxylase dient der Identifizierung

dopaminerges Neurone. Die Färbung der Tyrosin-Hydroxylase ergibt keine Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Tieren; die Färbung mit FluoroJade zeigt eine große Zahl degenerierender Neurone; die Neurone sind allerdings noch nicht vollständig entfernt; dies legt nahe, dass der Zelluntergang apoptotisch verläuft. Die Anzahl der degenerierenden Neurone ist um ca. 50 % geringer nach Applikation von Rotigotin, was die neuroprotektive Eigenschaft der Substanz weiter belegt (Tabelle 1).

5. Ausführungsbeispiel: Bestimmung des motorischen UPDRS-Scores

Der motorische UPDRS Score (Teil III des UPDRS-Scores) wird durch Untersuchung der Patienten anhand der in der folgenden Tabelle 2 wiedergegebenen Kriterien 18-31 bestimmt, wobei die sich aus den jeweiligen Kriterien ergebenden Punktwerte jeweils aufaddiert werden.

Tabelle 2:

III. MOTORISCHE UNTERSUCHUNG

18. Sprache:

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
- ☐ 2 - Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
- ☐ 3 - Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- ☐ 4 - Unverständlich.

19. Gesichtsausdruck:

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.
- ☐ 2 - Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
- ☐ 3 - Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- ☐ 4 - Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.

20. Ruhetremor: (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)

G RH LH RF LF

- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 0 - Keine.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 1 - Leicht und selten vorhanden.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 2 - Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 3 - Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
- ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 4 - Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände: (R = rechts, L = links)

R L

- ☐ ☐ 0 - Fehlt.
- ☐ ☐ 1 - Leicht; bei Bewegung vorhanden.
- ☐ ☐ 2 - Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
- ☐ ☐ 3 - Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.

☐ ☐ 4 - Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

22. Rigidity: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden). (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

N ROE LOE RUE LUE

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 0 - Fehlt.

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 1 - Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 2 - Leicht bis mäßig.

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 3 - Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 4 - Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

23. Fingerklopfen: (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger). (R = rechts, L = links).

R L

☐ ☐ 0 - Normal.

☐ ☐ 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

☐ ☐ 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

☐ ☐ 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

☐ ☐ 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

24. Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert). (R = rechts, L = links)

R L

☐ ☐ 0 - Normal.

☐ ☐ 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

☐ ☐ 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

☐ ☐ 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

☐ ☐ 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig).

R L

☐ ☐ 0 - Normal.

☐ ☐ 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

☐ ☐ 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

☐ ☐ 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

☐ ☐ 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

26. Agilität der Beine: (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen).

R L

☐ ☐ 0 - Normal.

☐ ☐ 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

☐ ☐ 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

☐ ☐ 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

5 ☐ ☐ 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

27. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

☐ 0 - Normal.

☐ 1 - Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.

10 ☐ 2 - Stößt sich an den Armlehnen hoch.

☐ 3 - Neigt zum Zurückfallen und muß es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.

☐ 4 - Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

28. Haltung:

15 ☐ 0 - Normal aufrecht.

☐ 1 - Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.

☐ 2 - Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.

20 ☐ 3 - Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.

☐ 4 - Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

29. Gang:

☐ 0 - Normal.

25 ☐ 1 - Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.

☐ 2 - Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.

☐ 3 - Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.

30 ☐ 4 - Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

30. Haltungsstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen gradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet).

35 ☐ 0 - Normal.

☐ 1 - Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.

☐ 2 - Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.

☐ 3 - Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.

40 ☐ 4 - Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

☐ 0 - Keine.

45 ☐ 1 - Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.

☐ 2 - Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.

50 ☐ 3 - Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

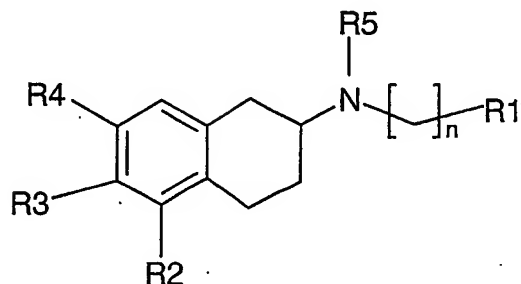
☐ 4 - Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

Ausführungsbeispiel 6: In vitro Umsetzung eines Prodrugs in die Wirksubstanz

5 Aus Leberzellhomogenaten von Mensch, Affe, Hund, Ratte oder Maus wird durch
differentielle Zentrifugation die Mikrosomenfraktion erhalten, die die wesentlichen
metabolisierenden Enzyme enthält; alternativ kann auch die zytoplasmatische
Fraktion gewonnen werden. Die subzelluläre Fraktion wird mit einem Puffer so
suspendiert, dass eine Lösung mit einem definierten Proteingehalt erhalten wird.
Nach Zufügen von 1 μ M des zu testenden Prodrugs erfolgt die Inkubation bei 37
10 °C für 60 min. Anschließend wird Rotigotin mittels HPLC/UV oder auch mittels
HPLC/MS quantifiziert und zur eingesetzten Menge in Beziehung gesetzt. Für
detailliertere Analysen werden Konzentrations- oder Zeitreihen untersucht.

Patentansprüche

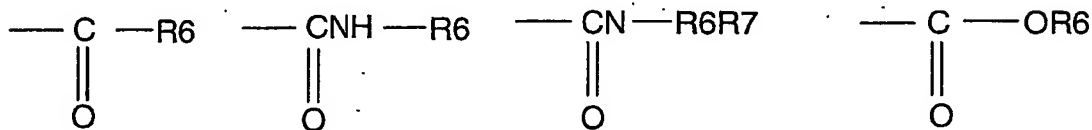
1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



5 worin gilt:

n= 1-5;

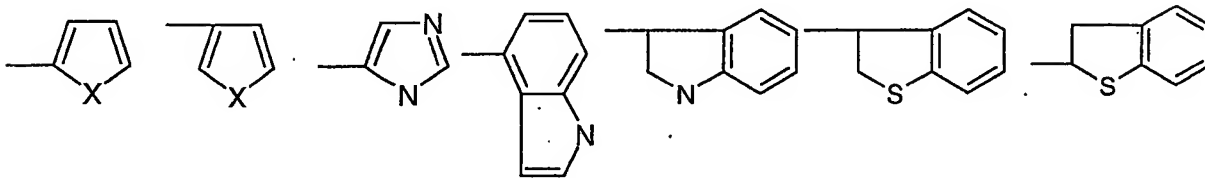
R2 ist = OA; R3 und R4 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H und OA;
wobei A ausgewählt ist aus H, Alkyl, Alkoxymethyl oder einer Gruppe,



10 in der R6 und R7 unabhängig voneinander Alkyl oder Aryl sind;

R5 ist ein C1-3 Alkyl;

R1 ist eine Gruppe, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, optional
substituiertem Phenyl,



15

worin X ausgewählt ist aus S, O oder NH;

wobei die Verbindung der Formel I als Razemat oder als reines (R)- oder (S)-Enantiomer
vorliegt;

sowie physiologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen, als Arzneimittel zur

20 vorbeugenden Behandlung von Morbus Parkinson.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die vorbeugende Behandlung an Individuen erfolgt,

die ausgewählt sind aus der Gruppe

5

- (a) von Individuen ohne Parkinson-Symptome, aber mit einem erhöhten Risiko für Morbus Parkinson oder
(b) von Individuen mit Parkinson-Frühsymptomatik, bei denen mindestens drei der vier Kardinalsymptome von Morbus Parkinson (Rigor, Ruhetremor, Bradykinesie, posturale Instabilität) noch nicht oder nur partiell vorhanden sind.

10

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei den Individuen unter (b) mehrere der folgenden klinischen Symptome zugeordnet werden können: Riechstörungen, Depressionen, Schlafstörungen vom Typ der 'REM Behavior Disorder', Obstipationen und kurzfristige Bewegungsanomalien.

15

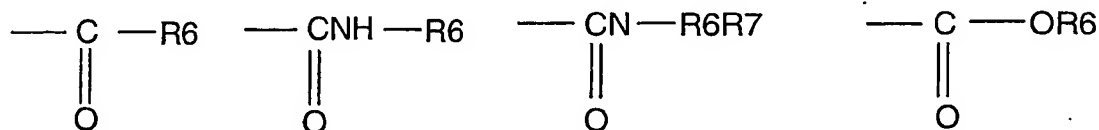
4. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Individuen eine Mutation in einem PARK-Gen und/oder Veränderungen des alpha-Synuclein oder Neuromelanin-Musters aufweisen.

20

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R3 und R4 jeweils Wasserstoff repräsentieren.

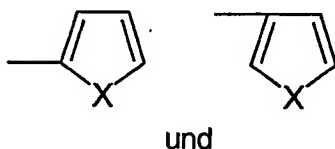
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin A ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe ausgewählt aus

25



ist, in der R6 C1-12 Alkyl, Phenyl oder Methoxyphenyl ist.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei $n = 1-3$.
8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R1 ausgewählt ist
5 aus der Gruppe



worin X für S, O oder NH steht.

10

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei X ein Schwefelatom ist

15

10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R5 ein C3-Alkyl darstellt.

11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R1 ein 2-Thienyl ist, R3 und R4 beide H sind, R5 ein C3-Alkyl darstellt und $n=2$ ist.

20

12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol ist.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei die Verbindung das reine S-Enantiomer (Rotigotin) ist.

25

14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Individuen vor Beginn der Arzneimittelgabe einen Verlust dopaminerger Zellen in der Substantia nigra von weniger als 60% aufweisen.

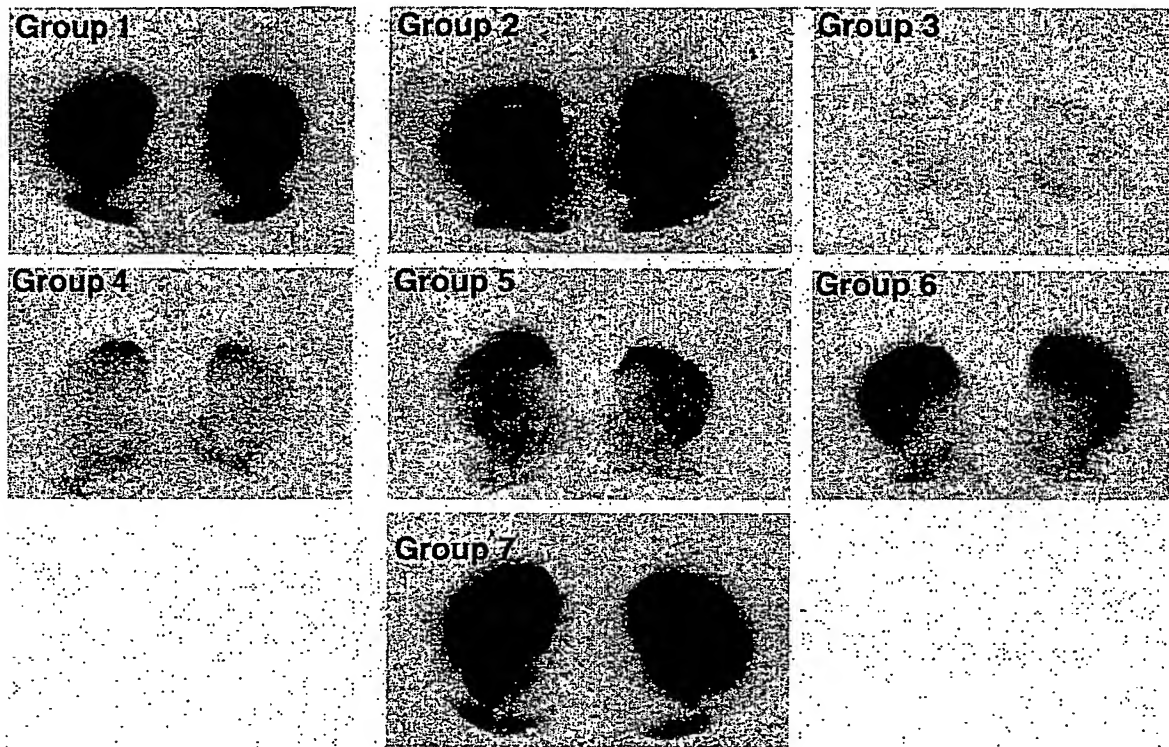
30

15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Individuen vor Beginn der Arzneimittelgabe einen UPDRS-Score von weniger als 10 aufweisen.

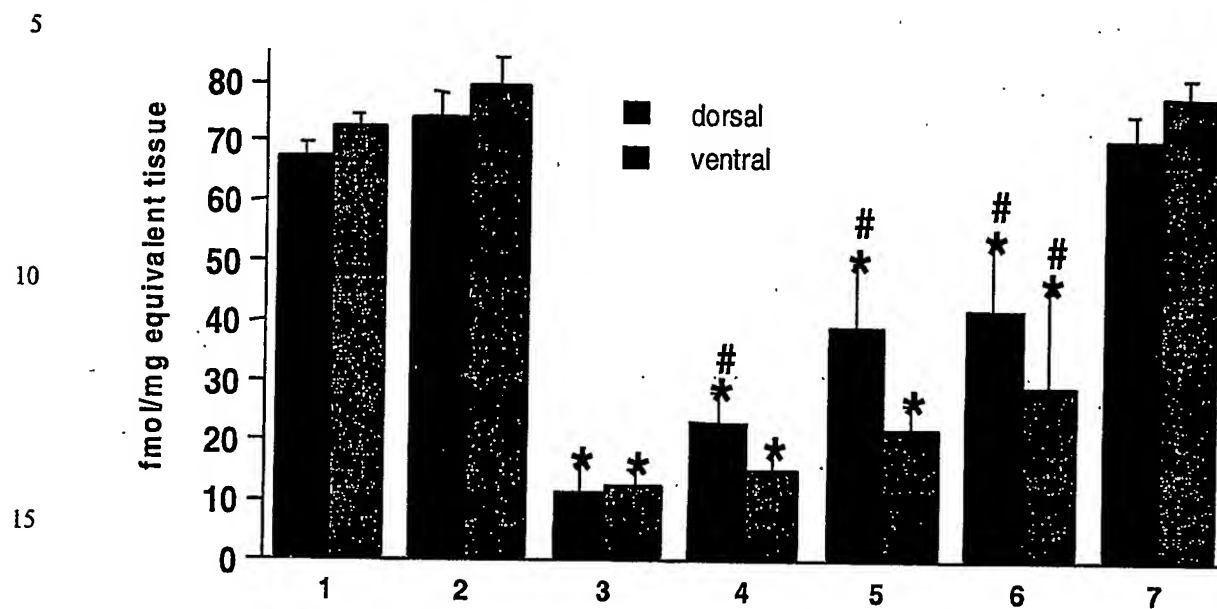
16. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Individuen einen Höhn-Yahr-Score von 0 oder 1 aufweisen.
17. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur parenteralen, transdermalen oder mukosalen Administration vorgesehen ist.
18. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Dosierung von 0,05 – 50 mg pro Tag verabreicht wird.
19. Kit zur Diagnose und Behandlung von Morbus Parkinson umfassend
- (a) ein Diagnostikum, dass die Diagnose von Morbus-Parkinson bzw. der Veranlagung zur Erkrankung an Morbus Parkinson in einem frühen oder asymptomatischen Stadium ermöglicht und
 - (b) eine pharmazeutische Formulierung umfassend substituierte 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel I, wie in einem der Ansprüche 1-13 definiert.
20. Kit nach Anspruch 19, wobei das Diagnostikum (a) ausgewählt ist aus:
- (i) einem Mittel oder Diagnosekit zum Nachweis von Neuromelanin
 - (ii) einem Mittel oder Diagnosekit zum Nachweis von Semaphorin 3
 - (iii) einem Mittel oder Diagnosekit zum Nachweis von alpha-Synuclein und/oder seinen Aggregaten oder
 - (iv) einem Mittel oder Diagnosekit zum genetischen Nachweis einer mit dem Auftreten von Morbus-Parkinson verbundenen Mutation und/oder eines mit dem gehäuften Auftreten von Morbus Parkinson assoziierten Allel

Abbildung 1: Neuroprotektive Wirkung von Rotigotin

5



10

Abbildung 2: Neuroprotektive Wirkung von Rotigotin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/014656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/381 A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | WO 02/089777 A (SCHWARZ PHARMA AG; LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG) 14 November 2002 (2002-11-14) cited in the application the whole document | 1-13 |
| A | RIEDERER ET AL.: "NEUROPROTECTION THE LUGANO CONSENSUS" J. NEUROL., vol. 247, no. 4, 2000, pages IV36-IVF37, XP002327044 paragraph '0002! | 1-13 |
| A | WO 00/38669 A (OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION; BING, GUOYING) 6 July 2000 (2000-07-06) the whole document | 1-13 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2005

Date of mailing of the international search report

25/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Trifilieff-Riolo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014656

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02089777 | A | 14-11-2002 | EP 1256340 A1 | 13-11-2002 |
| | | | AT 246919 T | 15-08-2003 |
| | | | CN 1462185 A | 17-12-2003 |
| | | | DE 60100595 D1 | 18-09-2003 |
| | | | DE 60100595 T2 | 24-06-2004 |
| | | | DK 1256340 T3 | 01-12-2003 |
| | | | WO 02089777 A1 | 14-11-2002 |
| | | | EP 1392256 A1 | 03-03-2004 |
| | | | EP 1325742 A1 | 09-07-2003 |
| | | | ES 2203563 T3 | 16-04-2004 |
| | | | HK 1049448 A1 | 12-12-2003 |
| | | | HU 0302897 A2 | 29-12-2003 |
| | | | JP 2004528359 T | 16-09-2004 |
| | | | PT 1256340 T | 31-12-2003 |
| | | | SI 1256340 T1 | 31-12-2003 |
| | | | TR 200301916 T4 | 21-01-2004 |
| | | | US 2003027793 A1 | 06-02-2003 |
| | | | ZA 200209980 A | 24-02-2003 |
| WO 0038669 | A | 06-07-2000 | AU 2393500 A | 31-07-2000 |
| | | | WO 0038669 A2 | 06-07-2000 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/381 A61P25/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | WO 02/089777 A (SCHWARZ PHARMA AG; LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG) 14. November 2002 (2002-11-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument | 1-13 |
| A | RIEDERER ET AL.: "NEUROPROTECTION THE LUGANO CONSENSUS" J. NEUROL., Bd. 247, Nr. 4, 2000, Seiten IV36-IVF37, XP002327044 Absatz '0002! | 1-13 |
| A | WO 00/38669 A (OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION; BING, GUOYING) 6. Juli 2000 (2000-07-06) das ganze Dokument | 1-13 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Trifilieff-Riolo, S

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014656

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 02089777 A | 14-11-2002 | EP 1256340 A1 | 13-11-2002 |
| | | AT 246919 T | 15-08-2003 |
| | | CN 1462185 A | 17-12-2003 |
| | | DE 60100595 D1 | 18-09-2003 |
| | | DE 60100595 T2 | 24-06-2004 |
| | | DK 1256340 T3 | 01-12-2003 |
| | | WO 02089777 A1 | 14-11-2002 |
| | | EP 1392256 A1 | 03-03-2004 |
| | | EP 1325742 A1 | 09-07-2003 |
| | | ES 2203563 T3 | 16-04-2004 |
| | | HK 1049448 A1 | 12-12-2003 |
| | | HU 0302897 A2 | 29-12-2003 |
| | | JP 2004528359 T | 16-09-2004 |
| | | PT 1256340 T | 31-12-2003 |
| | | SI 1256340 T1 | 31-12-2003 |
| | | TR 200301916 T4 | 21-01-2004 |
| | | US 2003027793 A1 | 06-02-2003 |
| | | ZA 200209980 A | 24-02-2003 |
| WO 0038669 A | 06-07-2000 | AU 2393500 A | 31-07-2000 |
| | | WO 0038669 A2 | 06-07-2000 |